

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Presentadores tardíos en la infección VIH: prevalencia,  
características epidemiológicas, factores de riesgo,  
manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento  
antirretroviral y supervivencia en la Cohorte del Hospital 12  
de Octubre**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Otilia Vicenta Bisbal Pardo**

DIRECTORES

**Rafael Rubio García**  
**Federico Pulido Ortega**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Presentadores tardíos en la infección VIH:  
prevalencia, características  
epidemiológicas, factores de riesgo,  
manifestaciones clínicas, respuesta al  
tratamiento antirretroviral y supervivencia  
en la Cohorte del Hospital 12 de Octubre.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

OTILIA VICENTA BISBAL PARDO

DIRECTOR

RAFAEL RUBIO GARCÍA  
FEDERICO PULIDO ORTEGA

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**Presentadores tardíos en la infección VIH:**  
**prevalencia, características**  
**epidemiológicas, factores de riesgo,**  
**manifestaciones clínicas, respuesta al**  
**tratamiento antirretroviral y supervivencia en la**  
**Cohorte del Hospital 12 de Octubre**

**Tesis Doctoral**  
**Otilia Vicenta Bisbal Pardo**

**Directores:**  
Dr. Rafael Rubio García  
Dr. Federico Pulido Ortega





***El buen médico trata la enfermedad;  
El gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.***  
*(William Osler)*

.

## **AGRADECIMIENTOS.**

*La misma longitud que esta tesis podrían tener todos los agradecimientos que me gustaría dar por estar aquí y ahora viviendo este momento, y aunque desafortunadamente no es lo mío, tendré que concretar un poco, quedándome con la tranquilidad de que soy una persona que intenta tener la palabra “gracias” en su vocabulario cotidiano, de modo que muchos de mis allegados no necesiten estas frases para saber lo agradecida que estoy.*

*Presentar este trabajo para mi supone un paso muy importante en mi formación académica y un estímulo para continuar investigando y sobre todo aprendiendo. Quiero agradecer enormemente la confianza depositada en mí y el apoyo incondicional de mis dos directores (Rafa y Fede), no podría haber tenido mejores mentores. Gracias, no sólo por dirigirme en esta tesis, sino más si cabe por acogerme estos años en su equipo de trabajo permitiéndome ser partícipe del proyecto que hace muchos años emprendieron en la lucha contra esta enfermedad tan estigmatizante como es la infección por VIH. Son para mí, dos grandes ejemplos profesionales de saber combinar la clínica, la investigación y la docencia siempre alrededor de un fin prioritario: el paciente. A Fede por compartir de forma tan generosa sus amplios conocimientos en múltiples campos, por transmitir su metodología, orden y planificación (ojalá se me pegue algo...), por sus anécdotas...A Rafa por su fe en todo y en todos, por contagiarnos su vocación e infundirnos siempre fuerza para seguir adelante, por su entrega incondicional a los pacientes, a los residentes, a los estudiantes, a los compañeros...Mi agradecimiento y aprecio no es sólo como directores y mentores, sino sobre todo como grandes personas.*

*A los dos por ser el motor de un equipo de trabajo que es fiel a esa palabra “equipo” y que no sería lo mismo sin todos los que por allí han pasado, siendo mucho más que compañeros laborales: Adelina y Merche, Maite y María, Laura y Mireia, de las que he aprendido lo que significa literalmente “cuidar al paciente” y cuya labor de enfermería va mucho más allá de lo que está escrito en su título de carrera. A Asun, por compartir la CoRIS conmigo. A mis “maestros” en ensayos clínicos: Mariano y María. A Lourdes, por ser ejemplo de perseverancia y determinación. A David, por hacerlo siempre todo tan fácil y transmitir positividad, y a Adriana, por su toque de aire fresco. Todos ellos, más que compañeros de trabajo, compañeros de viaje y amigos. A Lucía, por su colaboración e inestimable ayuda en este trabajo.*

*Aunque estos últimos años haya centrado gran parte de mi desarrollo laboral en la infección por VIH siempre lo he hecho desde el prisma de ser médico internista, y no quería dejar de agradecer a los profesionales que me enseñaron de “qué iba esto de ser médico para lo bueno y*



*para lo malo” y que me guiaron en mi formación MIR. A mis adjuntos de la 12 derecha, Gómez-Pellico, Gil Grande y Delgado, por confiar en mí y darme fuerzas para crecer como médico, por hacerme sentir como en casa, por darme la oportunidad de empezar mi andadura de adjunta. A mis R mayores (Roberto, David, Marcos) por estar siempre ahí, y a los pequeños (Jorge, Clara, Juan, Esti...) por darme luz. Y por supuesto, gracias infinitas a mis coerres, hermanos de especialidad y de disfraces para siempre: Luis por su alegría, Juan por sus movidas artísticas, Cova y Asun además de coerres, mejores amigas. Cova por ayudar siempre, por compartir generosamente todo lo que sabes, por tu humildad. Asun, por transmitirme tu energía, tu ímpetu y tu fuerza...A las dos por estar siempre ahí y escuchar.*

*Llegar a ser médico especialista y doctor es un recorrido largo, pero hay unas personas que me han acompañado siempre y sin las cuales, desde luego, no estaría aquí.*

*Gracias infinitas a mis padres, primero y principalmente por su “dejarme ser”, acompañándome siempre en el camino, pero interfiriendo lo mínimo posible y apoyando mis decisiones aunque a veces parecieran desacertadas y extrañas. A mi madre, por su enorme generosidad de redirigir su vida para darlo todo por mí y mis hermanos (quizás, aunque no sea de una forma consciente puede que mi vocación por la medicina venga de ti): A mi padre, por nuestros debates, por sus historias que a mí me encanta escuchar, y por su ejemplo de bondad y humildad. A mis hermanos: a Mary porque nuestras diferencias me fuerzan a replantear y aprender cosas continuamente desde niña, a Celia por darnos ese ejemplo constante de confianza ciega en la vida, a Josep por ser el impulso que a veces necesitamos.*

*Gracias también al “iaio”, (aunque haga tanto tiempo que ya no estás tú ejemplo de trabajo y superación me acompaña siempre). A la “iaia”, (lo feliz que estarías de ver que ya soy médico). A mi abuela Otilia y a mi tío Milio (que se recorrieron 400 km sólo para verme recoger el título). A mi abuelo Milio (como recuerdo con cariño tu interés por la medicina, aunque tu dedicación era el campo, me pedías los libros para estudiar tus propias patologías). A mi tía Alicia, por aportar siempre un toque diferente. Y cómo no, a la original “Dra. Bisbal”, mi tía Tiqui, fuente de inspiración para mi vocación. También a mis tíos Pepe, Julia y Paco.*

*A veces los senderos se bifurcan, pero hay personas que te han acompañado durante mucho tiempo soportando los momentos difíciles y sobre todo las ausencias que supone formarte como médico y especialista. A Pitu, por haber estado ahí a pesar de, como decías, “la locura de los médicos” y a toda su familia.*

*Gracias también a mis amigas y filósofas desde la adolescencia, Cova y Merce, y a Bárbara y a Isa, por conectarme de vez en cuando con el mundo exterior. A mis compañeros de carrera, Vero, Sergio, Rocío, María Muñeira, Mary, Marta, Verónica....A Ana por compartir estos años juntas. Y por supuesto a mi “cuadrilla del pueblo” por saber celebrar siempre la simple alegría de reencontrarnos. Gracias a todos los profesores que me inspiraron a tratar de ser mejor y superarme, especialmente a Sor Laura y a Sor Ana y a sus salidas al campo y a pensar.*

*Y GRACIAS, en mayúsculas a Juan, caminando juntos aunque materialmente separados, pero siempre sintiéndote a mi lado, apoyándome incondicionalmente y confiando en mí, incluso cuando yo misma no confío, y comprendiendo todo aunque quizás todo esto te resulte tan ajeno a tu mundo habitual. Gracias por conectarme con la VIDA, con las acciones cotidianas que quizás sean las más importantes. Gracias por recordarme la “insoportable levedad del ser”.*

*Por último, un agradecimiento especial a las principales personas de este trabajo: NUESTROS PACIENTES. Ellos son el motivo último de este estudio y del ejercicio de mi profesión y vocación.*

# INDICE DE CONTENIDO

<b>INDICE DE CONTENIDO .....</b>	<b>10</b>
<b>INDICE DE TABLAS .....</b>	<b>15</b>
<b>INDICE DE ILUSTRACIONES:.....</b>	<b>19</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>21</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>23</b>
<b>RESUMEN EN INGLÉS:.....</b>	<b>26</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>1. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) .....</b>	<b>29</b>
<b>2. Epidemiología de la infección por VIH .....</b>	<b>30</b>
2.1 La epidemia de VIH en el mundo:.....	30
2.2 La epidemia de VIH en Europa .....	33
2.3. Situación de la epidemia de VIH en España.....	36
2. 4 Estrategias para el control de la epidemia de VIH .....	38
<b>3. Presentación tardía y enfermedad avanzada .....</b>	<b>40</b>
3.1 Definición.....	40
3.2 Epidemiología de la presentación tardía.....	42
3.3 Factores asociados a la presentación tardía.....	45
3.4. Oportunidades pérdidas. ....	49
3.5 Consecuencias de la presentación tardía .....	50
3.6 Importancia del diagnóstico precoz.....	55
<b>4. Tratamiento antirretroviral de inicio. Evolución histórica. ....</b>	<b>59</b>
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>67</b>
<b>1.Justificación .....</b>	<b>67</b>

<b>2. Hipótesis .....</b>	<b>69</b>
<b>3.Objetivos.....</b>	<b>69</b>
3.1. Primarios:.....	69
3.2. Secundarios:.....	70
<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>71</b>
<b>1.Diseño del estudio: .....</b>	<b>71</b>
<b>2. Pacientes:.....</b>	<b>71</b>
<b>3.Lugar de realización del estudio.....</b>	<b>71</b>
<b>4 Cronología del estudio. Visitas y seguimiento. ....</b>	<b>72</b>
<b>5. Variable primaria y definiciones: .....</b>	<b>72</b>
5.1 Situación clínico-inmunológica del paciente al inicio del seguimiento: .....	72
<b>6. Otras variables recogidas: .....</b>	<b>72</b>
6.1. Epidemiológicas: .....	72
6.2 Clínicas:.....	73
6.3 Tratamiento antirretroviral:.....	73
6.4 Analíticas: .....	74
<b>7. Tamaño muestral: .....</b>	<b>74</b>
<b>8.Análisis de datos: .....</b>	<b>74</b>
8.1 Presentación tardía, enfermedad avanzada y sida: .....	74
8.2 Durabilidad del tratamiento antirretroviral: .....	76
8.3 Efectividad del tratamiento antirretroviral .....	77
8.4 Respuesta inmunológica .....	79
<b>8. Consideraciones éticas:.....</b>	<b>81</b>
<b>9.Financiación y logística:.....</b>	<b>81</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>83</b>
<b>PARTE I. PRESENTADORES TARDÍOS, ENFERMEDAD AVANZADA Y SIDA .....</b>	<b>83</b>

<b>1. Características generales de la cohorte .....</b>	<b>83</b>
1.1 Características sociodemográficas .....	83
1.2 Características clínicas/epidemiológicas .....	84
<b>2. Prevalencia de presentación tardía, enfermedad avanzada y sida: .....</b>	<b>93</b>
<b>3. Presentación tardía .....</b>	<b>94</b>
3.1 Características basales de los pacientes presentadores tardíos (PPT) .....	94
3.2 Enfermedades asociadas a sida (EAS) .....	97
3.3 Enfermedades No asociadas a sida (ENOS) .....	99
3.4. Coinfecciones: .....	100
3.    5. Factores predictores de presentación tardía .....	101
3.6.    Consecuencias de la presentación tardía .....	103
3.7. Factores predictores para la aparición de eventos ENOS/EAS y muerte .....	109
<b>4. Enfermedad avanzada .....</b>	<b>115</b>
4.1 Características basales de los pacientes con presentación en enfermedad avanzada (PPEA) .....	115
4.2 Enfermedades asociadas a sida (EAS): .....	117
4.3. Enfermedades no asociadas a sida (ENOS): .....	119
4.4 Otras coinfecciones: .....	120
4.5    Factores predictivos de enfermedad avanzada .....	121
4.6 Consecuencias de la enfermedad avanzada .....	122
<b>5. SIDA .....</b>	<b>126</b>
5.1 Características basales de los pacientes con sida .....	126
5.2 Enfermedades sida durante el seguimiento: .....	127
5.3 Enfermedades no asociadas a sida (ENOS): .....	128
5.3 Otras coinfecciones: .....	130
5.4 Factores predictivos de sida basal .....	131
5.5 Consecuencias de presentación con diagnóstico de sida basal .....	132

<b>PARTE II. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO .....</b>	<b>137</b>
<b>1. Tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio en la cohorte general.....</b>	<b>137</b>
<b>2. Cambio de la primera pauta de TAR.....</b>	<b>141</b>
<b>3. Tratamiento antirretroviral de inicio en los pacientes presentadores tardíos.....</b>	<b>145</b>
<b>4. Tratamiento antirretroviral de inicio en los pacientes con enfermedad avanzada.....</b>	<b>145</b>
<b>5. Durabilidad del TAR de inicio .....</b>	<b>149</b>
5.1. Probabilidad de interrupción o cambio (por cualquier motivo) de la primera pauta de TAR en función del tratamiento pautado:.....	149
5.2. Factores predictores de interrupción o cambio (por cualquier motivo) del TAR de inicio.....	153
5.3 Probabilidad de cambio (excluyendo la simplificación) o interrupción de la primera pauta de TAR en función del tratamiento pautado: .....	154
3.6. Factores predictores de cambio (excluyendo la simplificación) o interrupción del TAR de inicio.	157
<b>6. Efectividad del tratamiento antirretroviral .....</b>	<b>159</b>
6.1 Fracaso terapéutico .....	159
6.2 Fracaso virológico:.....	165
<b>7. Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral.....</b>	<b>171</b>
7.1 Recuperación inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> ) en función del valor de linfocitos CD4 al inicio del TAR. ....	171
7.3 Normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> ) en pacientes con CD4 iniciales <200 cel/mm <sup>3</sup> .....	176
7.4 Normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> ) en pacientes con CD4 iniciales <500 cel/mm <sup>3</sup> .....	180
7.5. Influencia de la pauta de tratamiento antirretroviral en la recuperación inmunológica .....	184
<b>DISCUSIÓN: .....</b>	<b>187</b>
<b>1. Características generales de la cohorte .....</b>	<b>187</b>
<b>2. Prevalencia de la presentación tardía, enfermedad avanzada y sida. ....</b>	<b>194</b>
<b>3. Factores predictores de presentación tardía y enfermedad avanzada.....</b>	<b>198</b>

<b>4. Factores de riesgo para la presentación en estadio sida al diagnóstico.....</b>	<b>216</b>
<b>5. Consecuencias de la PT, la PEA y el estadio sida. ....</b>	<b>219</b>
5.1 Clínicas.....	219
5.2 Inmunoviológicas .....	230
<b>6. Tratamiento antirretroviral: .....</b>	<b>231</b>
<b>7. Durabilidad del tratamiento antirretroviral: .....</b>	<b>231</b>
<b>8. Efectividad del tratamiento antirretroviral:.....</b>	<b>245</b>
<b>9. Recuperación inmunológica:.....</b>	<b>249</b>
<b>10. Limitaciones y fortalezas.....</b>	<b>253</b>
<b>CONCLUSIONES: .....</b>	<b>257</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>259</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>285</b>
ANEXO 1 .....	285
ANEXO 2 .....	286
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO VIH-DOC y ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO CORIS .....	288
ANEXO 5. Factores predictivos de EAS/ENOS /muerte y eventos combinados EXCLUYENDO del análisis el nivel de estudios. ....	294
ANEXO 6. PRESENTACIONES en REUNIONES CIENTÍFICAS Y CONGRESOS .....	298

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia e incidencia de infección VIH por regiones (2019).....	33
Tabla 2. Definición de presentación tardía y presentación con enfermedad avanzada. Consenso 2011 .....	42
Tabla 3. Características basales de los pacientes de la cohorte VIH-DOC.....	86
Tabla 4. Prevalencia de coinfección por virus B, C, sífilis y tuberculosis latente .....	87
Tabla 5. Enfermedades defintorias de sida.....	88
Tabla 6. Descripción de las ENOS.....	91
Tabla 7. Tasa de incidencia de ENOS .....	92
Tabla 8. Causas de mortalidad en la cohorte.....	92
Tabla 9. Situación inmunológica y clínica al inicio del seguimiento .....	93
Tabla 10. Características diferenciales de los presentadores tardíos .....	96
Tabla 11. Distribución de las EAS por paciente.....	97
Tabla 12. Distribución de las EAS según PT.....	98
Tabla 13. Progresión a sida .....	98
Tabla 14. Pacientes con EAS durante el seguimiento .....	99
Tabla 15. Distribución de las ENOS por paciente .....	99
Tabla 16. Distribución de las ENOS según momento de aparición de PNPT y PT .....	99
Tabla 17. ENOS durante el seguimiento.....	100
Tabla 18. ENOS durante el seguimiento.....	100
Tabla 19. Distribución de las coinfecciones según la PT.....	101
Tabla 20 .Factores predictivos de PT .....	102
Tabla 21. Factores de riesgo de PT estratificados por sexo.....	102
Tabla 22. Valor predictivo de la PT en el desarrollo de EAS/ENOS/muerte .....	104
Tabla 23. Número de muertes en PT y NPT.....	90
Tabla 24. Número de EAS en PT y NPT.....	90
Tabla 25. Número de muertes en PPT y PNPT .....	91
Tabla 26. Número de EAS/ENOS en PPT y PNPT .....	91
Tabla 27. Número de ENOS/muerte en PT y NPT .....	92
Tabla 28. Número de EAS/muerte en PT y NPT.....	92
Tabla 29. Número de EAS/ENOS/Muerte en PT y NPT.....	93
Tabla 30. Factores predictivos de EAS.....	111
Tabla 31. Factores predictivos de ENOS .....	111
Tabla 32. Factores predictivos de mortalidad .....	112
Tabla 33. Factores predictivos de evento EAS/ENOS .....	112
Tabla 34. Factores predictivos de evento EAS/Muerte.....	113
Tabla 35. Factores predictivos de evento ENOS/muerte .....	113
Tabla 36. Factores predictivos de evento sida/ENOS/muerte.....	114
Tabla 37. Características diferenciales de los pacientes con enfermedad avanzada.....	116
Tabla 38. Distribución de las EAS por paciente.....	117



Tabla 39. Distribución de las EAS según enfermedad avanzada .....	117
Tabla 40. Progresión a sida .....	118
Tabla 41. Pacientes con EAS durante el seguimiento .....	118
Tabla 42. Distribución de las ENOS por paciente .....	119
Tabla 43. Distribución de las ENOS según momento de aparición en PEA .....	119
Tabla 44. ENOS durante el seguimiento.....	120
Tabla 45. ENOS durante el seguimiento.....	120
Tabla 46. Distribución de las coinfecciones según la PEA.....	121
Tabla 47. Factores predictivos de enfermedad avanzada .....	121
Tabla 48. Factores de riesgo de PEA estratificados por sexo.....	122
Tabla 49. Valor predictivo de la EA en el desarrollo de eventos sida/ENOS/Muerte .....	123
Tabla 50. Número de EAS en EA y no EA .....	112
Tabla 51. Número de ENOS en EA y no EA.....	112
Tabla 52. Número de eventos sida/ENOS en PEA y sin PEA.....	113
Tabla 53. Número de muertes en PEA y sin PEA .....	113
Tabla 54. Características diferenciales entre pacientes con sida al inicio y no sida .....	127
Tabla 55. Pacientes con EAS durante el seguimiento .....	128
Tabla 56. Enfermedades definitorias de sida .....	128
Tabla 57. Distribución de las ENOS por paciente .....	129
Tabla 58. Distribución de las ENOS según el momento de aparición en pacientes con sida y no sida al inicio .....	129
Tabla 59. ENOS durante el seguimiento.....	129
Tabla 60. ENOS durante el seguimiento.....	130
Tabla 61. Distribución de las coinfecciones según el estadio sida al inicio.....	130
Tabla 62. Factores predictivos de sida al inicio.....	131
Tabla 63. Factores predictivos de sida al inicio estratificado por sexo .....	132
Tabla 64. Valor predictivo de la presentación en estadio sida respecto al desarrollo de eventos sida/ENOS y muerte .....	133
Tabla 65. Número de eventos sida .....	134
Tabla 66. Número de eventos sida/ENOS.....	134
Tabla 67. Número de eventos sida/ENOS.....	135
Tabla 68. Número de muerte.....	135
Tabla 69. Clasificación de TAR de inicio por familias .....	138
Tabla 70. Pareja de ITIAN utilizadas en el TAR de inicio.....	138
Tabla 71. Tercer fármaco más utilizado en la cohorte .....	138
Tabla 72. Pautas utilizadas en la cohorte.....	139
Tabla 73. Fármacos antirretrovirales más utilizados en la cohorte.....	140
Tabla 74. Motivos de cambio del TAR de inicio.....	141
Tabla 75. Motivos de cambio de TAR de inicio por la familia del 3er fármaco utilizado .....	142
Tabla 76. Motivos de cambio de TAR de inicio según el 3er fármaco utilizado.....	142
Tabla 77. Motivos de cambio de TAR de inicio para cada fármaco.....	143
Tabla 78 . Motivos de cambio de TAR de inicio para cada fármaco .....	144
Tabla 79. Diferencias respecto al TAR de inicio entre PPT y PNPT.....	147

Tabla 80. Diferencias respecto al TAR de inicio entre los PPEA y sin PEA.....	148
Tabla 81. Tiempo hasta el cambio o interrupción.....	149
Tabla 82. Tiempo hasta el cambio o interrupción.....	151
Tabla 83. Tiempo hasta cambio o interrupción de TAR de inicio según la familia del 3er del fármaco .....	152
Tabla 84. Factores predictivos de interrupción o cambio del TAR de inicio .....	154
Tabla 85. Factores predictivos de interrupción o cambio de TAR de inicio excluyendo la simplificación .....	158
Tabla 86. Motivos de fracaso terapéutico.....	159
Tabla 87. Fracaso terapéutico según pautas preferentes.....	161
Tabla 88. Fracaso terapéutico según 3er fármaco .....	162
Tabla 89. Fracaso terapéutico según familia del 3er fármaco .....	163
Tabla 90. Factores de riesgo de fracaso terapéutico .....	164
Tabla 91. Motivos de fracaso terapéutico.....	165
Tabla 92. Factores predictivos de fracaso virológico del TAR de inicio .....	170
Tabla 93. Distribución de pacientes en función del nivel de linfocitos CD4 previo al inicio del TAR.....	171
Tabla 94. Tiempo hasta la respuesta inmunológica ( $CD4 > 500$ cel/mm <sup>3</sup> ) según valor de CD4 inicial .....	171
Tabla 95. Recuperación inmunológica ( $CD4 > 200$ cel/mm <sup>3</sup> ) sin linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> en función de la pauta de TAR de inicio preferente .....	174
Tabla 96 Recuperación inmunológica ( $CD4 > 200$ cel/mm <sup>3</sup> ) sin linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> en función del 3er fármaco del TAR de inicio.....	175
Tabla 97 Recuperación inmunológica ( $CD4 > 200$ cel/mm <sup>3</sup> ) sin linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> en función de la familia del 3er fármaco del TAR de inicio .....	176
Tabla 98 Normalización inmunológica ( $CD4 > 500$ ) si linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> en función de la pauta de TAR preferente.....	177
Tabla 99 Normalización inmunológica ( $CD4 > 500$ ) si linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> en función del 3er fármaco .....	178
Tabla 100 Normalización inmunológica ( $CD4 > 500$ ) si linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> en función de la familia del 3er fármaco .....	179
Tabla 101 Normalización inmunológica (linfocitos $CD4 > 500$ cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < $500$ cel/mm <sup>3</sup> ) en función de la pauta preferente de TAR de inicio.....	181
Tabla. 102 Normalización inmunológica (linfocitos $CD4 > 500$ cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < $500$ cel/mm <sup>3</sup> ) según el 3er fármaco.....	182
Tabla 103 Normalización inmunológica (linfocitos $CD4 > 500$ cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < $500$ cel/mm <sup>3</sup> ) según el 3er fármaco.....	183
Tabla 104 Relación entre las pautas de TAR utilizadas y la probabilidad de alcanzar linfocitos $CD4 > 200$ cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> .....	185
Tabla 105 Relación entre las pautas de TAR utilizadas y la probabilidad de alcanzar linfocitos $CD4 > 500$ cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < $200$ cel/mm <sup>3</sup> .....	185
Tabla 106 Relación entre las pautas de TAR utilizadas y la probabilidad de alcanzar linfocitos $CD4 > 500$ cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < $500$ cel/mm <sup>3</sup> .....	185

Tabla 107 Incidencia de ENOS en diferentes estudios .....	193
Tabla 108. Prevalencia de PT y PEA en diferentes estudios.....	197
Tabla 109. Principales estudios sobre factores predictores de PT y PEA.....	211
Tabla 110. Principales estudios sobre durabilidad de las pautas de tratamiento antirretroviral .....	241
Tabla 111 Factores predictivos de evento sida.....	294
Tabla 112 Factores predictivos de ENOS.....	294
Tabla 113: Factores predictivos de evento muerte .....	295
Tabla 114 Factores predictivos de evento sida/ENOS .....	295
Tabla 115 Factores predictores de evento sida/Muerte .....	296
Tabla 116 Factores predictores de evento ENOS/Muerte .....	296
Tabla 117 Factores predictores de evento sida/ENOS/Muerte.....	297

# INDICE DE ILUSTRACIONES:

Figura 1. Persona que viven con infección por VIH en el mundo. <i>Adaptado de ONUSIDA 2019</i>	30
Figura 2. Nuevas infecciones por VIH a nivel mundial (1990-2019). <i>Fuente: Modificada de ONUSIDA 2020</i>	32
Figura 3. Muertes por sida a nivel mundial (1990-2019) <i>Fuente: Modificada de ONUSIDA 2020</i>	32
Figura 4. Distribución regional de la epidemia de VIH. <i>Adaptado de: ONUSIDA 2020</i>	32
Figura 5. Países pertenecientes a la región de Europa de la OMS <i>Fuente: ONUSIDA 2017</i>	35
Figura 6. Tasas de mortalidad por VIH/Sida en España (1982-2018)	38
Figura 7 Comparación de las cascadas de tratamiento VIH (%)	40
Figura 8. Prevalencia de ENOS	89
Figura 9. Distribución temporal de ENOS	89
Figura 10. Distribución de ENOS por categorías de enfermedades	90
Figura 11. Prevalencia de ENOS por categorías de enfermedades sobre el total de pacientes de la cohorte	80
Figura 12. Prevalencia de presentación tardía, enfermedad avanzada y sida	93
Figura 13. Proporción de sida en PT y PEA	94
Figura 14. Factores predictivos de PT	103
Figura 15. Supervivencia libre de sida	94
Figura 16. Supervivencia libre de eventos ENOS	94
Figura 17. Supervivencia en PT y NPT	95
Figura 18. Supervivencia libre de EAS/ENOS	95
Figura 19. Supervivencia libre de EAS/muerte	96
Figura 20. Supervivencia libre de ENOS/muerte	96
Figura 21. Supervivencia libre de EAS/ENOS y muerte	97
Figura 22. Supervivencia libre de ENOS	114
Figura 23. Supervivencia libre de EAS	114
Figura 24. Supervivencia en pacientes con PEA	115
Figura 25. Supervivencia libre de sida/ENOS	115
Figura 26. Supervivencia libre de eventos sida	126
Figura 27. Supervivencia libre de ENOS	126
Figura 28. Supervivencia libre de eventos sida/ENOS	127
Figura 29. Probabilidad de supervivencia	127
Figura 30. Probabilidad de cambio o interrupción del TAR de inicio según pauta preferente	150
Figura 31. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR según 3er fármaco	151
Figura 32. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR según familia del 3er fármaco	152
Figura 33. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR según la pauta preferente	155
Figura 34. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR de inicio según el 3er fármaco	156
Figura 35. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR de inicio según la familia del 3er fármaco	157
Figura 36: Probabilidad de fracaso terapéutico	160

Figura 37. Probabilidad de fracaso terapéutico según pauta de TAR de inicio preferente.....	154
Figura 38. Probabilidad de fracaso según 3er fármaco.....	162
Figura 39. Probabilidad de fracaso terapéutico según familia del 3er fármaco .....	163
Figura 40. Probabilidad de fracaso virológico .....	165
Figura 41. Probabilidad de fracaso virológico según pauta de TAR de inicio preferente.....	166
Figura 42. Probabilidad de fracaso virológico según 3er fármaco .....	167
Figura 43. Probabilidad de fracaso virológico según la familiar del 3er fármaco .....	168
Figura 44: Probabilidad de alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4> 500 cel/mm <sup>3</sup> ) según el valor de linfocitos basales.....	172
Figura 45. Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>200 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales <200 cel/mm <sup>3</sup> .....	173
Figura 46. Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4> 200/mm <sup>3</sup> sin CD4 <200cel/mm <sup>3</sup> según pauta de TAR preferente.....	174
Figura 47. Probabilidad de alcanzar CD4>200 cel/mm <sup>3</sup> sin CD4 <200 cel/mm <sup>3</sup> según 3 <sup>o</sup> fármaco.....	175
Figura 48 Probabilidad de alcanzar CD4>200 cel/mm <sup>3</sup> si CD4 < 200 cel/mm <sup>3</sup> .....	176
Figura 49 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm <sup>3</sup> .....	177
Figura 50 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm <sup>3</sup> según pauta de TAR preferente.....	178
Figura 51 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm <sup>3</sup> según 3er fármaco .....	179
Figura 52 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm <sup>3</sup> .....	180
Figura 53 Probabilidad de alcanzar a alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm <sup>3</sup> .....	181
Figura 54 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm <sup>3</sup> .....	182
Figura 55 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm <sup>3</sup> según 3er fármaco .....	183
Figura 56 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm <sup>3</sup> si .....	184

## ABREVIATURAS

Ac HBs: Anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus B  
 Ac VHC: Anticuerpo frente al virus hepatitis C.  
 Ag HBs: Antígeno de superficie frente al virus B  
 AZT: zidovudina  
 CDC “Centers for Disease Control and Prevention”  
 CORIS: Cohorte de la Red Española de Investigación en Sida  
 EA: enfermedad avanzada  
 EAS: Enfermedades asociadas a sida  
 ENOS: enfermedades No asociadas a sida  
 EU/EEA: Unión Europea y Área Económica Europea  
 GESIDA: Grupo de Estudio de SIDA/SEIMC  
 HSH: hombres que tienen sexo con hombres  
 HTS: heterosexual  
 IC: intervalo de confianza  
 II: inhibidor de la integrasa  
 IP: inhibidor de la proteasa  
 IP/p: inhibidor de la proteasa potenciado  
 IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir  
 IP/c: inhibidor de la proteasa potenciado con cobicistat  
 ITINN: inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos  
 ITIAN: inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos  
 NN: No nucleósidos  
 OMS: organización mundial de la salud  
 ONG: Organización no gubernamental  
 ONUSIDA: Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA  
 p-a: personas-año  
 PEA: presentación con enfermedad avanzada  
 PNPT: Pacientes No presentadores tardíos  
 PPEA: Pacientes con presentación en enfermedad avanzada  
 PPT: pacientes presentadores tardíos  
 PT: presentación tardía  
 RIC: rango intercuartílico  
 STR: single tablet regimen  
 TAR: Tratamiento antirretroviral  
 TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad  
 UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral  
 UDI: uso de drogas por vía parenteral  
 VHB: virus de la hepatitis B  
 VHC: virus de la hepatitis C  
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



## RESUMEN

**TITULO:** Presentadores tardíos en la infección por VIH: prevalencia, características epidemiológicas, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento antirretroviral y supervivencia

**INTRODUCCIÓN:** La presentación tardía (PT) de la infección por VIH es un problema relevante en nuestro medio que tiene nefastas consecuencias tanto a nivel del individuo como a nivel comunitario. Es importante conocer los factores de riesgo y características que se relacionan con la población más vulnerable de presentar un diagnóstico tardío, para poder diseñar estrategias dirigidas y efectivas que mejoren el diagnóstico precoz.

**OBJETIVOS:** Determinar la prevalencia de PT, presentación con enfermedad avanzada (PEA) y presentación en estadio sida en pacientes con infección por VIH en el Hospital 12 de Octubre y analizar los factores de riesgo relacionados. Estudiar las consecuencias clínicas derivadas de la PT, PEA y presentación en estadio sida, en forma de aparición de enfermedades asociadas a sida (EAS), enfermedades no asociadas a sida (ENOS) y mortalidad. Evaluar la durabilidad, efectividad virológica y terapéutica y respuesta inmunológica en los pacientes con PT, PEA y presentación en estadio sida.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva (VIH-DOC). Se incluyeron pacientes con infección VIH atendidos en la Unidad de VIH del Hospital 12 de Octubre desde el 1/1/2004 hasta el 31/5/2014, mayores de 18 años y sin tratamiento antirretroviral (TAR) previo. Se definió PT como aquellos pacientes que presentaban al inicio menos de 350 CD4/mm<sup>3</sup> o estadio sida, y PEA como aquellos que presentaban menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup> o estadio sida (Consenso 2011). Se recogieron variables clínicas, epidemiológicas y analíticas. Para el estudio de los factores predictivos de PT y PEA se realizó una regresión logística univariante y multivariante ajustado por sexo, edad, origen, nivel de estudios y vía de adquisición. Se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, comparadas mediante la prueba de log-rank, para evaluar la aparición de EAS, ENOS y muerte, así como variables combinadas EAS/ENOS, EAS/muerte, ENOS/muerte y EAS/ENOS/muerte, durante el seguimiento. Se estudiaron los factores predictivos de cada una de dichas variables utilizando el análisis de regresión de Cox. Se estudió la durabilidad de las diferentes primeras pautas de TAR utilizadas considerando cambio por cualquier motivo y posteriormente excluyendo los cambios por simplificación. Se compararon las curvas de supervivencia



mediante la prueba de log-rank. Se evaluaron los factores predictivos de cambio de TAR mediante modelos de regresión logística de Cox que incluían la PT y PEA. Se evaluó el fracaso terapéutico (incluyendo interrupciones y cambios de TAR) y el fracaso virológico puro. Se analizaron los factores predictivos de dichos fracasos mediante regresión de Cox. Se analizó la respuesta inmunológica entre las diferentes pautas de TAR según los valores iniciales de linfocitos CD4 y los valores alcanzados durante el seguimiento ( $< 200 \text{ CD4/mm}^3$  que alcanzan  $> 200 \text{ CD4/mm}^3$ ;  $< 200 \text{ CD4}$  que alcanzan  $> 500 \text{ CD4/mm}^3$  y  $< 500 \text{ CD4/mm}^3$  que alcanzan  $> 500 \text{ CD4/mm}^3$ ) con la comparación de curvas de supervivencia Kaplan-Meier mediante el test de log-rank.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 499 pacientes, con una mediana de seguimiento de 52,2 meses (RIC 17,9-88,5). La mediana de edad fue de 34,7 años (RIC 28,6-43,3), el 81,8% eran varones, 51,7% por transmisión HSH, 38,4% HTS y 8,8% por UDI. El 37,9% era de origen extranjero. La prevalencia de PT fue del 48%, la PEA del 30,1% y la presentación con estadio sida fue del 11%. La edad mayor de 40 años (OR 2,7 IC95%: 1,6-4,4;  $p < 0,0001$ ), la adquisición vía heterosexual (OR: 2,9, IC95%: 1,8-4,8,  $p < 0,0001$ ) y el origen extranjero (OR: 2,2 IC95% 1,4-3,3,  $p < 0,0001$ ) fueron factores predictivos de PT, mientras que ser mujer fue factor protector (OR: 0,5, IC95% 0,3-0,9,  $p = 0,02$ ). La edad  $> 40$  años (OR 3,2 IC95% 1,8-5,6,  $p < 0,0001$ ), la vía de adquisición HTS (OR 3,7 IC95% 2,4-5,8;  $p < 0,0001$ ) fueron factores de riesgo para PEA.

La edad  $> 30$  años (OR 3,5 IC 95% 1,1-11;  $p = 0,032$ ) y el nivel de estudios secundarios (OR 2,8 IC95% 1,1,-7;  $p = 0,026$ ) fueron factores predictivos de presentación en estadio sida.

Los pacientes con PT tuvieron una mayor probabilidad de padecer alguna EAS, o algún evento sida/ENOS, sida/muerte, ENOS/muerte y sida/ENOS/muerte y de mortalidad. Los pacientes con PEA desarrollaron con más frecuencia alguna EAS, ENOS, evento combinado sida/ENOS, sin observarse diferencias en cuanto a mortalidad. No se observaron diferencias en la evolución de los pacientes con presentación en estadio sida.

La PT fue un factor predictivo independiente de aparición de EAS (HR 2,4; IC95% 1-5,8;  $p = 0,048$ ), EAS/ENOS (HR 1,5 IC95% 1-2,4,  $p = 0,048$ ), EAS/muerte (HR 2,9 IC95% 1,4-6,2,  $p = 0,005$ ), ENOS/muerte (HR 1,6 IC95% (1,01-2,4;  $p = 0,041$ ), y EAS/ENOS/muerte (HR 1,7 IC95% 1,1-2,6;  $p = 0,01$ ). La PEA se mostró como factor de riesgo para la aparición de EAS (HR 2,9, IC95% 1,4-6,9,  $p = 0,006$ ), ENOS (HR 1,5 (1,01-2,4,  $p = 0,044$ ) y el evento EAS/ENOS (HR 1,7 IC95% 1,2-2,6,  $p = 0,008$ ). La presentación en estadio sida no fue un factor de riesgo ni para EAS, ENOS ni el evento sida/ENOS. ( $p > 0,05$ )

En el 55,8% de los pacientes que iniciaron TAR se modificó la primera pauta durante el seguimiento, siendo el principal motivo la simplificación (49,4%) seguido de la toxicidad (28,6%). La durabilidad de las principales pautas de TAR empleadas fue similar. (log-rank:  $p > 0,05$ ). Al excluir la simplificación, las pautas con efavirenz (EFV) mostraron una mayor durabilidad respecto a las pautas con lopinavir/ritonavir (LPV/r). (Log-rank  $p < 0,001$ ).

La PT y ser mujer fueron factores predictivos de cambio de TAR por cualquier motivo (HR 1,5 IC95% 1,1-1,9,  $p = 0,005$ ) y (HR 1,4 IC95% 1-1,9,  $p = 0,040$ ) respectivamente, y al excluir la simplificación sólo el ser mujer (HR 1,6 IC95% 1,1-2,3,  $p = 0,012$ ).

Tanto la probabilidad de fracaso terapéutico (log-rank  $p < 0,001$ ) como virológico (Log-rank  $p = 0,003$ ) fue menor en las pautas basadas en EFV frente a aquellas basadas en LPV/r. La PT fue un factor predictivo de fracaso virológico (HR 1,5 IC95% 1-2,2,  $p = 0,046$ ), pero no de fracaso terapéutico.

Los pacientes con peor situación inmunológica inicial tenían menor probabilidad de alcanzar la normalización inmunológica ( $CD4 > 500/mm^3$ ). A los 4 años de seguimiento, el 49% (IC95%:40-59) de los pacientes con  $< 200 CD4/mm^3$  basales alcanzaron la normalización inmunológica, el 87% (IC95%:81-94) de los que tenían entre 200-349  $CD4/mm^3$  y el 96% (IC95%:91-100) de los que presentaban más de 350  $cel/mm^3$  (log-rank:  $p < 0,001$ ).

No se observaron diferencias relevantes entre las diferentes pautas de TAR y la recuperación inmunológica.

**CONCLUSIONES:** La PT se muestra como un problema relevante en la población de nuestra área sanitaria, supone un peor pronóstico para nuestros pacientes, y conlleva una menor durabilidad del TAR de inicio, un mayor fracaso virológico y una peor respuesta inmunológica. Identificar las características que definen a esta población nos posibilita poder diseñar estrategias dirigidas para mejorar el diagnóstico precoz.

## RESUMEN EN INGLÉS:

**TITLE:** Late presenters in HIV infection: prevalence, epidemiological characteristics, risk factors, clinical manifestations, response to antiretroviral treatment and survival.

**INTRODUCTION:** The late presentation (LP) of HIV infection is a relevant problem in our environment that has dire consequences for the individual and the community. It is important to know the risk factors and characteristics that are related to the most vulnerable population of presenting a late diagnosis, to be able to design targeted and effective strategies that improve early diagnosis.

**OBJECTIVES:** To determine the prevalence of LP, presentation with advanced disease (PAD) and presentation in the AIDS stage in patients with HIV infection at Hospital 12 de Octubre and analyze related risk factors. To study the clinical consequences derived from LP, PAD and presentation in the AIDS stage, in the form of the appearance of AIDS defining diseases (ADD), non-AIDS defining diseases (NADD) and mortality. To evaluate the durability, virological and therapeutic effectiveness and immune response in patients with LP, PAD and presentation in the AIDS stage.

**PATIENTS AND METHODS:** Retrospective analysis of a prospective cohort (HIV-DOC) was made. Patients with HIV infection treated in the HIV Unit of Hospital 12 de Octubre from 1/1/2004 to 31/5/2014, older than 18 years and without prior antiretroviral treatment (ART) were included. LP was defined as those patients who initially presented less than 350 CD4 / mm<sup>3</sup> or AIDS stage, and PAD as those who presented less than 200 CD4 / mm<sup>3</sup> or AIDS stage (Consensus 2011). Clinical, epidemiological and analytical variables were collected. For the study of the predictive factors of LP and PAD, a univariate and multivariate logistic regression adjusted for sex, age, origin, educational level and acquisition route was performed. A survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves, compared using the log-rank test, to evaluate the appearance of ADD, NADD and death, as well as combined endpoints ADD/NADD, ADD/death, NADD/death and ADD/NADD/death, during follow-up. The predictive factors of each of these variables were studied using Cox regression analysis. The durability of the different first ART regimens used was studied, considering changes for any reason and subsequently excluding changes for simplification. Survival curves were compared using the log-rank test. Predictors of ART change were evaluated using Cox logistic regression models that included LP and PAD. Treatment failure (including ART interruptions

and changes) and pure virologic failure were evaluated. Predictive factors for these failures were analyzed using Cox regression. The immune response between the different ART regimens was analyzed according to the initial values of CD4 lymphocytes and the values reached during the follow-up (<200 CD4 / mm<sup>3</sup> reaching > 200 CD4 / mm<sup>3</sup>; <200 CD4 reaching > 500 CD4 / mm<sup>3</sup> and <500 CD4 / mm<sup>3</sup> reaching > 500 CD4 / mm<sup>3</sup>). Kaplan-Meier survival curves were compared by the log-rank test.

**RESULTS:** 499 patients were included. The median of follow-up was 52.2 months (IQR 17.9-88.5). The median age was 34.7 years (IQR 28.6-43.3), 81.8% were male, 51.7% by MSM transmission, 38.4% by heterosexual transmission, and 8.8% due to IDU. 37.9% were of foreign origin. LP prevalence was 48%, PAD was 30.1% and the presentation at AIDS stage was 11%. Age >40 years (OR 2.7 95% CI: 1.6-4.4; p <0.0001), heterosexual transmission (OR: 2.9, 95% CI: 1.8-4.8, p <0.0001) and foreign origin (OR: 2.2 95% CI 1.4-3.3, p <0.0001) were risk factors LP, while being a woman was a protective factor (OR: 0.5, 95% CI 0.3-0.9, p = 0.02). Age > 40 years (OR 3.2 95% CI 1.8-5.6, p <0.0001), heterosexual acquisition route (OR 3.7 95% CI 2.4-5.8; p <0, 0001) were risk factors for PAD.

Age > 30 years (OR 3.5 95% CI 1.1-11; p = 0.032) and level of secondary education (OR 2.8 95% CI 1.1, -7; p = 0.026) were predictive factors of presentation at the AIDS stage.

LP conditioned higher probability of ADD and the combined endpoints: ADD/ NADD, ADD / death, NADD/ death and ADD/ NADD/death event and higher mortality. PAD was associated to higher ADD, NADD and combined endpoints ADD/NADD, with no differences in mortality. No differences were observed in the evolution of patients presenting at AIDS stage.

LP was an independent predictive factor for the appearance of ADD (HR 2.4; 95% CI 1-5.8; p = 0.048), ADD/NADD (HR 1.5 95% CI 1-2.4, p = 0.048), ADD/ death (HR 2.9 95% CI 1.4-6.2, p = 0.005), NADD / death (HR 1.6 95% CI (1.01-2.4; p = 0.041), and ADD/NADD/ death (HR 1.7 95% CI 1.1-2.6; p = 0.01). PAD was shown as a risk factor for the appearance of ADD (HR 2.9, 95% CI 1.4 -6.9, p = 0.006), NADD (HR 1.5 (1.01-2.4, p = 0.044) and the combined event ADD/NADD (HR 1.7 95% CI 1.2-2.6, p = 0.008). The presentation at AIDS stage was not a risk factor for any studied endpoint. (p > 0.05)

In 55.8% of the patients who started ART, the first regimen was modified during the follow-up, simplification was the main reason (49.4%) followed by toxicity (28.6%). The durability of the main ART regimens used was similar. (log-rank: p > 0.05). By excluding simplification, the

EFV based regimens showed greater durability compared to the LPV / r based regimens. (Log-rank  $p < 0.001$ ).

LP and being woman were predictive factors for changing ART for any reason (HR 1.5 95% CI 1.1-1.9,  $p = 0.005$ ) and (HR 1.4 95% CI 1-1.9,  $p = 0.040$ ), and when excluding simplification, only being woman remained (HR 1.6 95% CI 1.1-2.3,  $p = 0.012$ ).

Both, the probability of therapeutic failure (log-rank  $p < 0.001$ ) and virological failure (Log-rank  $p = 0.003$ ) were lower in the EFV-based regimens compared to those based on LPV / r. LP was a predictor of virological failure (HR 1.5, 95% CI, 1-2.2,  $p = 0.046$ ), but not of therapeutic failure.

Patients with a worse initial immunological status were less likely to reach immunological normalization ( $CD4 > 500 / mm^3$ ). At 4 years of follow-up, 49% (95% CI: 40-59) of patients with  $< 200 CD4 / mm^3$  baseline reached immunological normalization, 87% (95% CI: 81-94) of those with between 200 -349  $CD4 / mm^3$  and 96% (95% CI: 91-100) of those with more than 350 cells /  $mm^3$  (log-rank:  $p = < 0.001$ ). No relevant differences were observed between the different ART regimens and immune recovery.

**CONCLUSION:** LP is a relevant problem in the population of our healthcare área. It determines a worse prognosis for our patients, since it cause a shorter duration of the initial ART, a greater virological failure and a worse immunological response. Identifying the characteristics that define this population enables us to design targeted strategies to improve early diagnosis

# INTRODUCCIÓN

## 1. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Hace casi 40 años, en 1981, se describió una nueva entidad clínica llamada el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) a raíz de la aparición de diferentes casos de tumores de Kaposi y neumonías por *Pneumocysti jirovecii* en pacientes jóvenes previamente sanos. Dos años después se identificó el patógeno causante por el equipo del Dr. Montagnier, que se llamó virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1)(2).

Se trata de un virus con genoma RNA monocatenario, de la familia de los retrovirus, que se caracteriza por replicarse mediante una forma intermedia de ADN bicatenario que se inserta en el genoma de la célula infectada y se comporta como un gen más. Esto es posible gracias a la presencia de una enzima, la transcriptasa inversa.

El VIH infecta al sistema inmune, fundamentalmente a los linfocitos T CD4 originando su destrucción. De este modo, el sistema inmune se deteriora y el individuo queda susceptible a la aparición de enfermedades oportunistas y tumores (3).

Inicialmente, el pronóstico de los pacientes al llegar a esta fase era ominoso. Sin embargo, con la mejora de los tratamientos antirretrovirales, se ha logrado controlar la enfermedad, manteniendo la carga viral suprimida y evitando así la caída inmunológica, de modo que, hoy en día, la infección por VIH ha pasado a considerarse una enfermedad crónica. Aun así, la epidemia extendida a nivel mundial no está controlada, y a pesar de conocer las vías de transmisión del virus e implantar medidas preventivas, continúan produciéndose nuevas infecciones. Aunque en descenso, siguen apareciendo nuevos casos de sida, bien porque hay regiones donde los tratamientos efectivos no llegan adecuadamente, bien porque hay pacientes que se diagnostican de forma tardía o que abandonan los tratamientos. Además, en los pacientes tratados y con buen control virológico se comienzan a ver otro tipo de complicaciones, fundamentalmente la aparición con más frecuencia que en la población general de comorbilidades, y la toxicidad a medio y largo plazo de los tratamientos.

Por otro lado, desde el punto de vista psicosocial, esta enfermedad ha estado marcada desde sus comienzos por un fuerte estigma, que a pesar de los avances científicos y los conocimientos difundidos aún no se ha logrado vencer en la sociedad.

## 2. Epidemiología de la infección por VIH

### 2.1 La epidemia de VIH en el mundo:

Desde el comienzo de la epidemia de VIH en el año 1981 se estima que 75,7 millones de personas han contraído la infección y 32,7 millones han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el sida en todo el mundo.

Según los datos más recientes del informe anual de ONUSIDA, en el año 2019, 38 millones de personas vivían con la infección por VIH (36,2 millones adultos y 1,8 millones niños menores de 15 años)(4) en una población mundial estimada en torno a 7.715 millones de habitantes(5). En cuanto a las diferencias de género, se estimaba que existen 19,2 millones de mujeres adultas infectadas frente a 17 millones de hombres. (Figura 1)

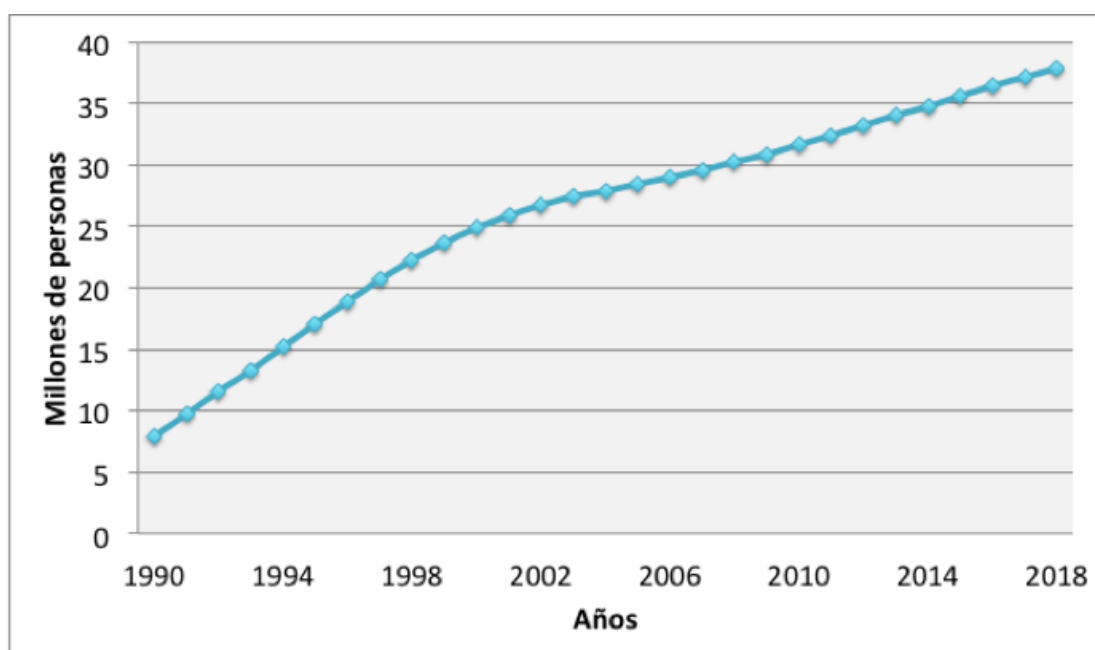


Figura 1. Persona que viven con infección por VIH en el mundo. Adaptado de ONUSIDA 2019 (4-7)

En el año 2019 se registraron 1,7 millones de nuevas infecciones por VIH, lo que supone una incidencia de 0,22 casos (0,16-0,30) por cada 1.000 habitantes. De éstos, 1,5 millones se dieron en adultos y 150.000 en niños menores de 15 años. El 48% de las nuevas infecciones en adultos fueron en mujeres, y un 7% en pacientes mayores de 50 años. Así pues, esto conlleva en torno a unas 5.000 nuevas infecciones al día.

Desde el pico alcanzado en el año 1997, las nuevas infecciones por VIH se han ido reduciendo. En el año 2019 se observa una reducción global del 23% de nuevas infecciones

respecto a las cifras de 2010, reducción que es mayor en las mujeres (27%), que en los hombres (18%) y marcada sobre todo por el descenso en África oriental y meridional (38%) y el Caribe (29%), mientras que los casos aumentan en la región de Europa del Este y Asia central (72% de incremento) (Figura 2)

También las muertes debidas a enfermedades relacionadas con el sida muestran una tendencia decreciente. En el año 2004 se alcanzó el pico de mortalidad con 1,7 millones de defunciones a nivel mundial, desde entonces las muertes se han reducido en más de un 60%. Aun así, en el año 2019 se constataron unas 690.000 muertes debidas a enfermedades relacionadas con el sida, de las cuáles 95.000 ocurrieron en niños menores de 15 años. La principal causa de muerte en pacientes con infección VIH es la tuberculosis, siendo responsable de una de cada tres muertes relacionadas con sida. (Figura 3)

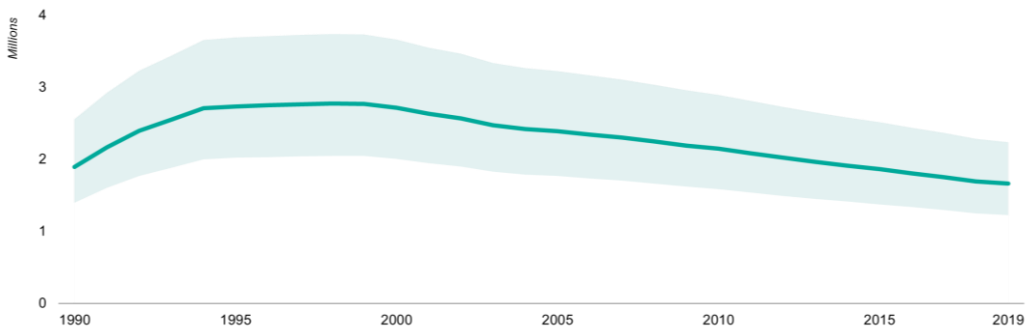
Aunque la epidemia de VIH es global, afectando a todos los continentes, existen importantes diferencias geográficas en cuánto a su distribución. La mayoría de los pacientes con infección por VIH se encuentran en África subsahariana, seguido a distancia de Asia y el Pacífico. En cuanto a las nuevas infecciones por VIH hasta el 58% de las mismas se producen también en África subsahariana. (Tabla 1 y figura 4)

Se estima que sólo el 81% de los pacientes que viven con la infección VIH conoce su estado serológico, esto se traduce en que existen alrededor de unos 7,2 millones de personas en el mundo que desconocen que están infectadas por el VIH.

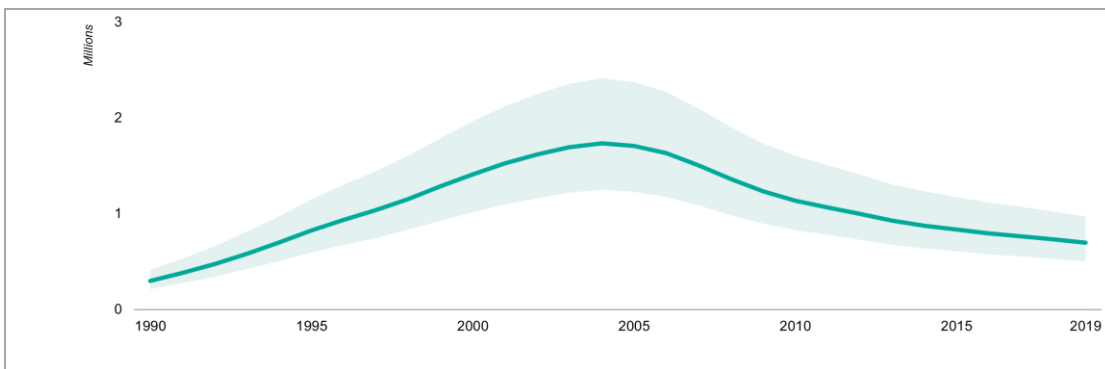
De los adultos infectados hasta un 68% tuvo acceso a la terapia antirretroviral en el año 2019, frente a un 53% de los niños infectados. En las mujeres embarazadas esta cifra se eleva hasta el 85% mejorando así el control de la transmisión materno-infantil.

Los adolescentes y jóvenes constituyen una población especialmente vulnerable. Así en el año 2019 se estima que 280.000 de las nuevas infecciones ocurrieron en mujeres y 180.000 en hombres de entre 15 y 24 años. Es en África subsahariana donde más se aprecia la afectación predominante en la mujer, estimándose que las mujeres jóvenes entre 15 y 24 años tienen el doble de probabilidades de padecer VIH que los hombres (4)(6)(7).

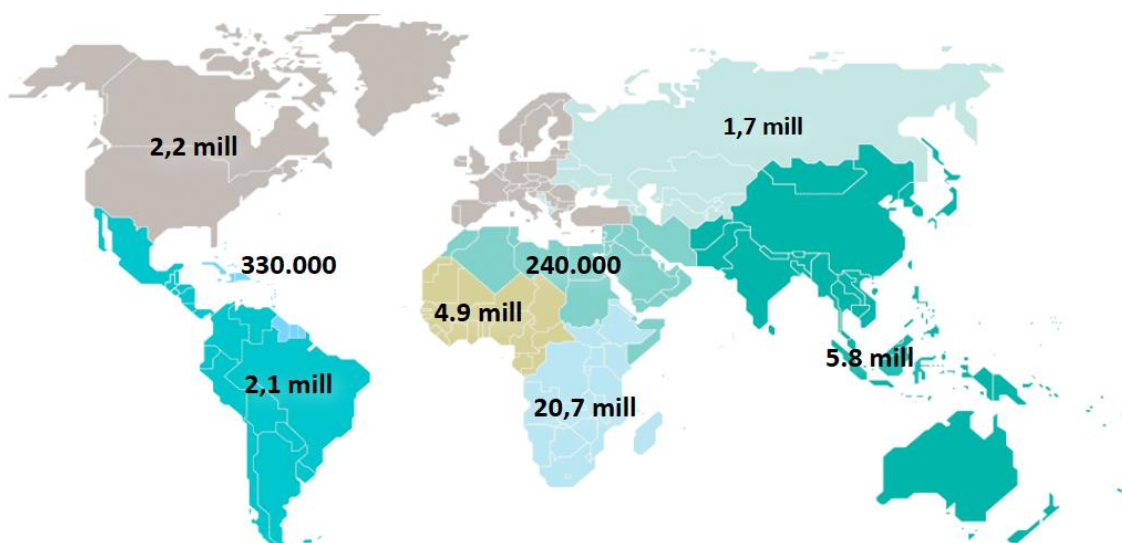




**Figura 2. Nuevas infecciones por VIH a nivel mundial (1990-2019).** Fuente: Modificada de ONUSIDA 2020 (6)



**Figura 3. Muertes por sida a nivel mundial (1990-2019)** Fuente: Modificada de ONUSIDA 2020 (4-7)



**Figura 4. Distribución regional de la epidemia de VIH.** Adaptado de: ONUSIDA 2020 (4-7)

**Tabla 1. Prevalencia e incidencia de infección VIH por regiones (2019) (4-7)**

	<b>Prevalencia (por 1.000 adultos*)</b>	<b>Incidencia (por 1.000 hab)</b>
Africa Oriental y Meridional	67 [57 – 76]	1,62 [1,27 – 2,10]
Africa occidental y central	14 [10 – 17]	0,44 [0,27 – 0,72]
Oriente Medio y Africa septentrional	<1 [<1 – 1]	0,05 [0,02 – 0,09]
Asia y el Pacífico	2 [1 – 3]	0,07 [0,05 – 0,09]
América Latina	4 [3 – 6]	0,20 [0,12 – 0,30]
El Caribe	11[9 – 14]	0,33 [0,22 – 0,47]
Europa oriental y Asia Central	9 [8 – 10]	0,56 [0,48 – 0,65]
Europa occidental, central y America del Norte	2 [2 – 3]	0,07 [0,05 – 0,09]
<b>Total</b>	<b>7 [6 – 9]</b>	<b>0,22 [0,16 – 0,30]</b>

\*Adultos entre 15 y 49 años

Por otro lado, la organización ONUSIDA pone especial hincapié en evaluar la situación de grupos de población clave, es decir aquellos colectivos que son más vulnerables a la infección, entre los que se encuentran los trabajadores del sexo, los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), los transexuales, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y los presos. Se estima que estos grupos de población y sus parejas representan el 62% de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial y más del 95% en regiones como Europa Oriental y Asia Central, Oriente Medio y África Septentrional.

El riesgo de contraer la infección VIH es 26 veces mayor para los HSH, 29 veces mayor-para los UDVP, 30 veces mayor para los trabajadores sexuales y 13 veces mayor para las mujeres transgénero respecto a la población general (4)(6).

## 2.2 La epidemia de VIH en Europa

El Centro Europeo para la prevención y el control de enfermedades (ECDC) junto con la oficina regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Europa, publican periódicamente un informe sobre la situación de la infección VIH en dicha región, siendo el más actual en el momento de la redacción de este trabajo el referente a 2017. Existen diferencias relevantes entre los países pertenecientes a la Unión Europea y la Unión Económica Europea (EU/EEA) respecto a los que se engloban dentro de la región europea

definida por la OMS, motivo por el cuál algunos datos se exponen también de forma separada. (figura5).

Desde el comienzo de la epidemia de VIH 2,3 millones de personas han sido diagnosticadas de la infección en la región europea de la OMS. Según el último informe publicado, se estima que en el año 2017 se diagnosticaron 159.420 personas, lo que supone una tasa de incidencia de 20 por 100.000 habitantes. Sin embargo la mayor parte de estos diagnósticos (104.402 casos) corresponden a Rusia, sin tenerlos en cuenta las tasas de incidencia de nuevos diagnósticos descenderían a 8,3 por 100.000 habitantes.

Así pues, las tasas de incidencia más altas se observan en la región del Este (51,1 por 100.000 habitantes), siendo mucho menores en el Oeste (6,9 por 100.000 habitantes) y en el centro (3,2 por 100.000 habitantes). En global se observa una tendencia creciente de nuevos diagnósticos, con un aumento del 37% en el período 2008-2017 (pasando de una tasa de 14,6 por 100.000 habitantes a 20 por 100.000 habitantes) pero fundamentalmente a expensas de la región Este donde la tasa de crecimiento alcanza el 68%, y en menor medida de la región Central, siendo en la región Oeste la tendencia decreciente.

Si nos ceñimos al conjunto de países correspondientes a la EU/EEA las tasas de nuevos diagnósticos son ligeramente decrecientes en el período 2008-2017 (pasando de 6,9 a 6,2 casos por 100.000 habitantes), pero con importantes diferencias entre países, aumentando más del doble en algunos como Bulgaria, Chipre o Lituania.

La mayor parte de los pacientes diagnosticados (36%) se encontraban en el rango de edad entre 30 y 39 años, el 9,3% de los nuevos diagnósticos se dieron en personas de entre 15 y 24 años, y un 16% en personas mayores de 50 años.

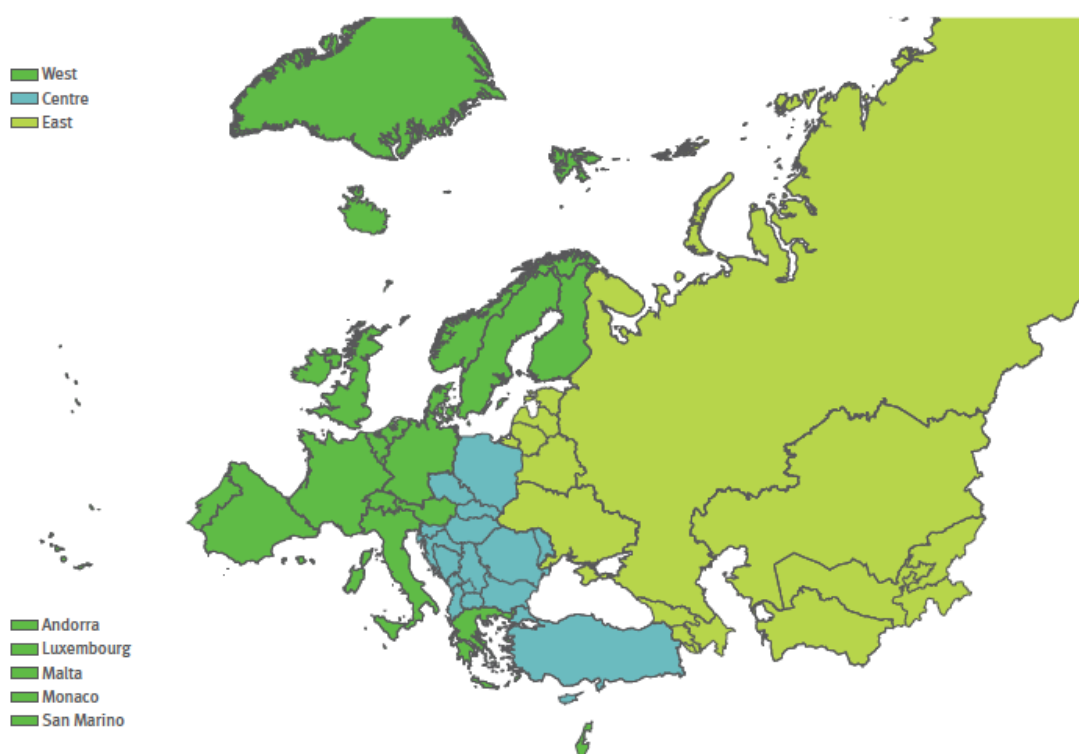
Las tasas de diagnóstico en varones fueron mucho mayores que en mujeres (11,9 por 100.000 habitantes frente a 5,1 por 100.000 habitantes); siendo la ratio hombre/mujer 2,2, salvo en el subgrupo de personas con menos de 15 años donde se igualan.

Respecto a la vía de adquisición de la infección por VIH, la transmisión heterosexual fue la más frecuente en un 49% de los casos, seguida de la vía homosexual en el 21% de los casos, el uso de drogas por vía intravenosa en el 13% de los casos y las transmisión materno-infantil en un 0,7% de los nuevos diagnósticos, mientras que en un 15% de los casos la vía de transmisión fue desconocida.

Sin embargo en este aspecto también existen importantes diferencias regionales. La transmisión por vía sexual entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) fue la más frecuente en la región EU/EEA (suponiendo el 50% de los casos en los que la vía de transmisión era conocida), mientras que la transmisión heterosexual y por uso de drogas intravenosas predomina en las regiones del Este (siendo el 59% y el 37% de los casos respectivamente).

En el año 2017 se estimaron unos 14.703 casos de sida en la región europea de la OMS, con una tasa de incidencia de 2,3 diagnósticos por 100.000 habitantes. De forma global esta tasa permanece estable en los últimos años, sin embargo se observa un descenso consistente en la región EU/EEA pasando de tasas en torno a 2,1 casos por 100.000 habitantes en 2012 a 0,7 casos por 100.000 habitantes en 2017. El 20% de los pacientes diagnosticados de sida presentaban tuberculosis. Se estima que hubo 4.933 muertes por causas asociadas a sida en dicho año, lo que supone un descenso del 14% respecto al año 2008.

En conjunto el 19% de los pacientes diagnosticados eran extranjeros, mientras que en la región EU/EEA hasta un 41% de los nuevos diagnósticos eran inmigrantes (18% de África subsahariana, 8% de Latinoamérica y el Caribe, 6% de países europeos de la región central y oriental, y 4% de otros países de Europa occidental) (8).



**Figura 5. Países pertenecientes a la región de Europa de la OMS** Fuente: ONUSIDA 2017 (4-7)

### 2.3. Situación de la epidemia de VIH en España

En España se estima que existen 150.000 (140.000-170.000) personas que viven con el VIH. En el año 2018 se notificaron 3.244 nuevos diagnósticos de VIH, lo que representa una tasa de 6,94 por 100.000 habitantes, algo por encima de la tasa global en la región europea UE/EEA. La epidemia es eminentemente masculina ocurriendo el 85,3% de los nuevos diagnósticos en hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (RIC 29-45), siendo significativamente menor en las mujeres que en los hombres.

Por edades, la mayor incidencia se dio en el rango de 25-29 años (20,6 casos/100.000 habitantes). El 11,6% de los nuevos pacientes diagnosticados tenía entre 15 y 24 años y un 15,8% eran mayores de 50 años.

En cuanto a las vías de adquisición de la infección VIH, la transmisión HSH fue la más frecuente, ocurriendo en un 56,4% de los casos, seguida de la transmisión por vía heterosexual en un 26,7%, y sólo en un 3,2% de los casos la transmisión ocurrió por uso de drogas intravenosas. Así pues, en España, actualmente la epidemia por VIH es eminentemente de índole sexual (83,1% de los casos).

Existen diferencias relevantes entre ambos sexos. En los hombres la transmisión HSH supuso el 66,1% de los casos (frente a sólo el 17,1% debida a transmisión heterosexual) y fue la más frecuente en todos los grupos de edad, aunque en los mayores de 50 años la transmisión heterosexual es relevante y además aumenta el porcentaje de casos en los que no se conoce el mecanismo de transmisión. En las mujeres, sin embargo, la transmisión heterosexual supuso la mayoría de los nuevos casos (82,2%).

La proporción de pacientes extranjeros diagnosticados en España ha aumentado en los últimos años, comprendiendo el 37,6% de los nuevos casos, cabe de destacar que en el caso de las mujeres aumenta hasta el 56,1% de los nuevos diagnósticos. Aunque son cifras similares a Europa, en España existen diferencias según las regiones de origen, puesto que el 21,7% proceden de países latinoamericanos y sólo el 6,1% provienen de África subsahariana. La transmisión por vía HSH fue predominante en españoles y latinoamericanos, en cambio la vía heterosexual fue la principal en pacientes subsaharianos.

En cuanto a la transmisión materno-infantil hubo 4 casos, 2 de los cuáles nacidos de madres extranjeras.

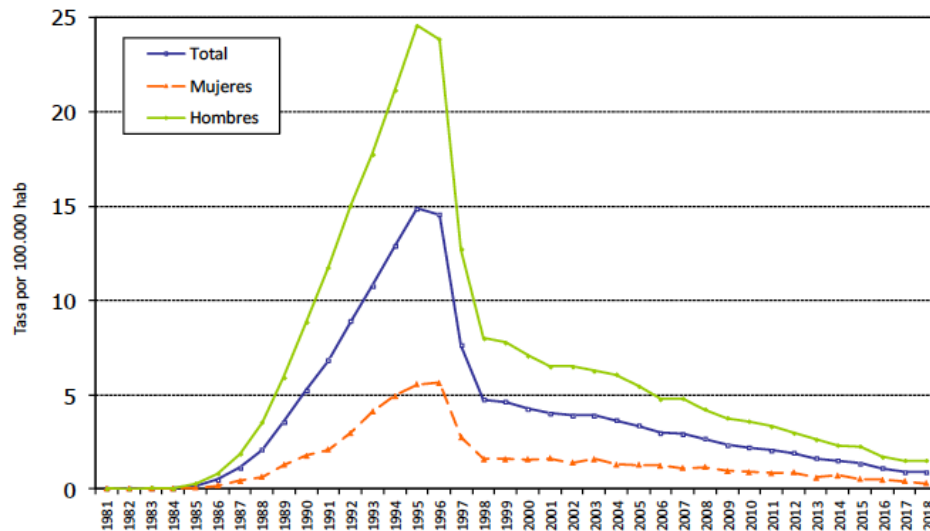
La tendencia de las tasas de nuevos diagnósticos VIH en los últimos años (periodo 2009-2018) es ligeramente decreciente en global, sin embargo esto se observa más claramente en el subgrupo de adquisición de la infección por vía heterosexual y consumo de drogas intravenosas, mientras que en los pacientes que han adquirido la infección por vía HSH las tasas estaban estabilizadas hasta 2016, donde hay un punto de cambio descendente, para volver a estabilizarse en el periodo posterior. Cabe destacar sin embargo que, dentro de este último subgrupo, en los pacientes entre 25 y 34 años, las tasas aumentaron hasta el año 2015, manteniéndose posteriormente estables.

En el año 2018 se diagnosticaron 415 casos de sida en España, lo que supone una tasa de 1,2 casos por 100.000 habitantes. El 82,9% eran hombres y la mediana de edad al diagnóstico fue de 43,5 años (RIC 37-51). En este subgrupo la transmisión por vía heterosexual asciende al 34,5% de los casos.

Tras el pico máximo de casos de sida alcanzado en el año 1996 y la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, se ha observado un descenso drástico de la incidencia de sida y si bien esta tendencia decreciente se mantiene, se ha ralentizado en los últimos años.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* continúa siendo la enfermedad definitoria de sida más frecuente (28,8% de los casos) en nuestro medio, seguida de la tuberculosis (20,1%) y de la candidiasis esofágica (12,7%) (9) (10).

Se estima que en España han fallecido un total de 59.525 personas a causa de enfermedades relacionadas con el sida desde el comienzo de la epidemia hasta el año 2018. El pico máximo se alcanzó en 1995, y a partir de entonces tras la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia se observó una tendencia decreciente, rápida hasta 1998 y más lenta posteriormente. Según los datos más recientes disponibles (año 2018) la tasa anual de muertes por sida se sitúa en 0,9 casos por 100.000 habitantes, y ha disminuido en un 4,3% respecto al año previo. El 71,4% de los fallecidos tenía entre 40 y 59 años (11) (12). (Figura 6)



Fuente: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Instituto Nacional de Estadística

**Figura 6. Tasas de mortalidad por VIH/Sida en España (1982-2018) (9)**

En la Comunidad de Madrid se diagnosticaron 1.072 casos de VIH en el año 2016, con una edad media de 35,1 años, y siendo el 44,5% extranjeros. La tasa de incidencia se calcula en torno a 16,6 casos por 100.000 habitantes, muy por encima de la tasa nacional, a expensas fundamentalmente de la población inmigrante, donde la tasa asciende hasta los 42,9 casos por 100.000 habitantes (13).

## 2. 4 Estrategias para el control de la epidemia de VIH

Desde ONUSIDA se plantean nuevos retos para disminuir el impacto de la infección por VIH. La estrategia propuesta para el período 2016-2021 persigue unos ambiciosos objetivos, dirigidos a acabar con la epidemia en los próximos años. En este punto el tratamiento antirretroviral tiene un papel decisivo, habiéndose demostrado ampliamente no sólo su beneficio a nivel individual, sino su papel concluyente en la prevención de la transmisión de la infección VIH (14).

Para el año 2020 ONUSIDA establece a nivel mundial el objetivo 90-90-90. Esto se traduce en lograr que el 90% de las personas que viven con VIH conozcan su estado serológico respecto a la infección, que el 90% de personas diagnosticadas de la infección VIH estén bajo tratamiento antirretroviral y que el 90% de personas bajo terapia antirretroviral obtengan supresión viral. Alcanzando este triple objetivo al menos el 73% de las personas que viven con el VIH en todo el mundo lograrían supresión viral, estas cifras serían de 2-3 veces mayores a las estimaciones actuales y según un estudio de modelización sanitaria permitiría

acabar con la epidemia en torno al año 2030, reduciéndose las muertes por sida hasta en un 80%.

Esta estrategia contempla un abordaje multidisciplinar, aunando las medidas de prevención y el acceso universal al tratamiento antirretroviral, sin olvidar focalizar esfuerzos también en las poblaciones clave, que a menudo a causa de la estigmatización, la discriminación y la exclusión sufren un acceso desigual a los servicios de atención sanitaria (15).

Pero, ¿en qué situación respecto a estos objetivos nos encontramos actualmente? A nivel mundial, según los datos de ONUSIDA en el año 2019 el 81% de personas que presentaban la infección VIH conocía su estado serológico. De ellas el 82% recibían tratamiento antirretroviral y de las que reciben TAR el 87% estaban indetectables. Esto se traduce en que sólo el 59% de los pacientes con infección VIH presentaba control virológico (16).

A nivel europeo, teniendo en cuenta los países pertenecientes a la UE/EEA en el año 2018 el 86% de personas que presentaban la infección VIH conocía su estado serológico. De ellas el 91% recibían tratamiento antirretroviral y de las que reciben TAR el 92% estaban indetectables. Esto se traduce en que hasta el 72% de los pacientes con infección VIH presentaba control virológico.

Si consideramos la región europea de la OMS las cifras son bastante peores, y solamente el 43% del global de pacientes con infección VIH presentaba carga viral suprimida (17).

En España las cifras son similares a Europa, el 86% de personas que presentaban la infección VIH conocía su estado serológico. De ellas el 93% recibían tratamiento antirretroviral y de las que reciben TAR el 90% estaban indetectables. Esto se traduce en que hasta el 72% de los pacientes con infección VIH presentaba control virológico, encontrándonos muy cerca, por tanto, de los objetivos propuestos por ONUSIDA para el 2020 (18)(19). (Figura 7)



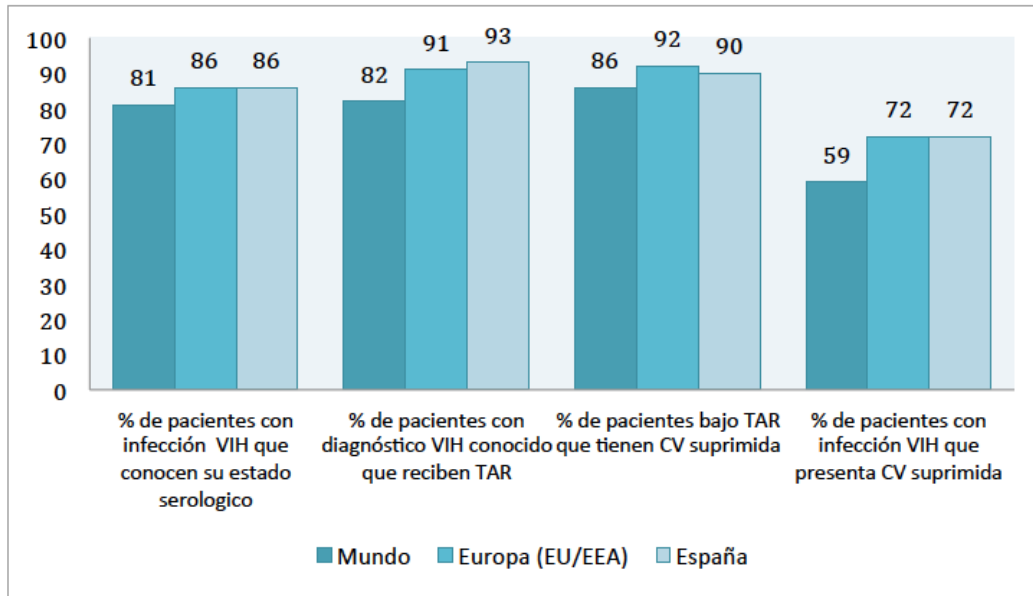


Figura 7 Comparación de las cascadas de tratamiento VIH (%) (4,8,18)

### 3. Presentación tardía y enfermedad avanzada

#### 3.1 Definición

El término presentación tardía (PT) ha sido ampliamente utilizado en los foros y literatura científica sobre la infección VIH desde los comienzos de la epidemia, pero su significado ha ido variando a lo largo del tiempo pasando por múltiples definiciones, sin existir un criterio unificado (20).

Gran mayoría de los estudios iniciales utilizaban fundamentalmente criterios clínicos para definir la presentación tardía (presencia de sida, estadio B/C de los CDC o estadio 3-4 de la OMS, hospitalización o muerte), en ellos también existían diferencias en cuanto a qué tiempo transcurrido desde el diagnóstico al evento clínico se consideraba para establecer que se trataba de una PT (1,3,6 meses)

Posteriormente en una gran parte de las publicaciones se fue incluyendo el criterio inmunológico, con gran variabilidad sin embargo, en cuánto al dintel de linfocitos T CD4 qué se consideraba como PT (< 50, <100, <200, <350 linfocitos T CD4), y evolucionando, en parte, acorde a los cambios en las guías terapéuticas sobre el momento idóneo de iniciar el TAR.

Muchos otros estudios han optado por utilizar la combinación de ambos criterios (clínico e inmunológico) (21).

Además, otro factor de confusión en la definición a tener en cuenta es que en ocasiones en la literatura científica se han utilizado indistintamente los términos presentación tardía, diagnóstico tardío y retraso en la presentación, a pesar de que reflejan situaciones y problemas a abordar diferentes.

Mientras que el diagnóstico tardío estudia el estadio VIH en el momento de la prueba diagnóstica, la presentación tardía hace referencia al estadio en el momento del vínculo a los cuidados sanitarios, y el retraso en la presentación refleja el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y el vínculo al sistema de salud (22).

Claramente, la elección de la definición utilizada (que va a depender de lo que concretamente se pretenda medir) impacta de forma determinante sobre la caracterización del problema, y su variabilidad dificulta la comparación entre regiones y la evaluación de la eficacia de las medidas instauradas (23).

Así, en respuesta a esta heterogeneidad, se creó un grupo de trabajo en Europa en el año 2008, dentro de la iniciativa “HIV in Europe” formado por 51 expertos de 13 países, alcanzando un consenso para la definición, que se publicó en el año 2011.

Al establecer la definición consideraron que el término presentación tardía debía referirse a aquellos pacientes que cuando comienzan el seguimiento clínico presentan un estadio de su enfermedad en el que el beneficio que se logrará al instaurar el tratamiento antirretroviral no será completo. Por otro lado, el término presentación con enfermedad avanzada (PEA) se referiría al subgrupo de pacientes presentadores tardíos en los que adicionalmente existe un riesgo aumentado e inminente de enfermedades graves o muerte. Así en base a estas premisas llegaron al consenso que define presentación tardía y presentación con enfermedad avanzada y que se exponen en la tabla 2 (24).

Tabla 2. Definición de presentación tardía y presentación con enfermedad avanzada. Consenso 2011 (24)

<b>Presentación tardía</b>	<i>Pacientes que se presentan al inicio del cuidado médico con <b>cifras de linfocitos CD4 &lt; 350 cel/uL y/o una enfermedad definitoria de sida</b> independientemente del valor de CD4.</i>
<b>Presentación con enfermedad avanzada</b>	<i>Pacientes que se presentan al inicio del cuidado médico presentan <b>cifras de CD4 &lt; 200 cel/uL y/o una enfermedad definitoria de sida</b> independientemente del valor de CD4.</i>

Cabe destacar que la definición habla de los valores de linfocitos T CD4 al inicio del seguimiento clínico, no siendo equivalente al momento del diagnóstico por sí solo, poniendo énfasis en que un diagnóstico de VIH debe estar vinculado al acceso al sistema sanitario.

Esta definición consensuada permite definir el problema y por tanto ayudar a fijar los objetivos para afrontarlo, además contribuye a que se puedan llevar a cabo estudios comparativos entre las distintas regiones y posibilita medir los resultados de las intervenciones instauradas (24).

Aun así, también presenta algunas limitaciones, la fundamental, imposibilidad de clasificar al paciente en caso de no disponer de la cifra de linfocitos T CD4 inicial. (20) Además, algunos estudios han sugerido que esta definición podría sobreestimar a los presentadores tardíos dado que los pacientes con diagnóstico reciente pueden tener una caída importante de las cifras de linfocitos T CD4 en la fase aguda. No obstante en vistas a subsanar esta limitación, los autores del consenso refieren que aunque no es mandatorio sí sería recomendable repetir la determinación de linfocitos T CD4 iniciales (debido a su variabilidad) y que en dicho caso, ambos valores obtenidos deberían cumplir los criterios para encajar en la definición (25).

### 3.2 Epidemiología de la presentación tardía

En base a las definiciones referidas previamente, según las estimaciones de ONUSIDA para del año 2017 el 48% de los pacientes diagnosticados de infección VIH en el mundo eran presentadores tardíos. Estas cifras difieren según la región, siendo mayores en África central y septentrional donde se estima que alcanzan el 71% y en la región de Asia y el Pacífico con

cifras alrededor del 57%. Estos datos sin embargo no han sido corroborados ni actualizados en los informes posteriores de ONUSIDA, no teniendo datos a nivel regional, únicamente a nivel de algunos países de forma individualizada

En la región de Europa, entre los pacientes de los que se dispone de datos de conteo de linfocitos CD4 iniciales, se estima que la proporción de PT en el año 2017 fue del 53% (57% en la región del Este de Europa y 49% región Oeste), y del 32% en cuanto a la presentación con enfermedad avanzada se refiere. La proporción de presentadores tardíos fue similar entre hombres y mujeres (52% y 54% respectivamente), aunque sí se observaron diferencias entre los grupos de riesgo y los grupos de edad. Así, fue mayor en aquellos que referían transmisión por vía heterosexual (58%) y por uso de drogas por vía intravenosa (55%), frente a aquellos que referían adquisición por vía homosexual (39%). El porcentaje de presentadores tardíos se incrementaba con la edad, siendo del 32% en los pacientes de edades entre 20-24 años y hasta del 66% en aquellos pacientes con más de 50 años al diagnóstico.

Centrándonos en los países de la UE/EEA las cifras son ligeramente inferiores estimándose que el 49% de los nuevos diagnósticos eran presentadores tardíos y un 28% pacientes que se presentaban con enfermedad avanzada y destacando sin embargo, porcentajes por encima del 60% de presentación tardía en Lituania y Letonia (8).

Según los datos de la cohorte COHERE (formada por 39 cohortes de países europeos) en el período 2010-2013 no se observaron cambios significativos en las cifras de presentación tardía (47,5% en 2010, 48,7% en 2013;  $p=0,63$ ) ni en cuanto a las de presentación con enfermedad avanzada ( $p=0,09$ ). Únicamente se observó una disminución significativa del 7% por año de los pacientes que se presentaban al diagnóstico en estadio sida (aOR 0.93; 95% CI: 0.89– 0.96;  $p = 0.0001$ ). Disgregando por grupos de riesgo, se observó un aumento significativo de presentación tardía en los hombres y mujeres que adquirieron la infección VIH por uso de drogas por vía intravenosa (aOR 1.16/año; 95% CI: 1.02–1.32;  $p = 0.024$ ), no habiendo diferencias en cuanto a la transmisión por vía sexual (26).

No sólo es importante el momento del diagnóstico, sino también el tiempo hasta la vinculación a los cuidados de la salud, así, en referencia a ello, se estima que en la región europea, el 86% de los nuevos casos de infección VIH presentaban vinculación a los cuidados médicos dentro de los 3 primeros meses tras el diagnóstico.

En un estudio realizado en Ontario (Canadá) donde se diferenciaban el diagnóstico y la presentación tardíos, se objetivó que más del 87% de los casos de PT se debían a un

diagnóstico tardío, y que no hubo diferencias en cuánto el tiempo en ser vinculado a los cuidados médicos desde el diagnóstico entre los diagnósticos precoces y tardíos. (13,4% en ambos casos;  $p=0,99$ ) (27).

Además de estas cifras globales, muchos países han realizado en los últimos años (basándose en la definición consenso referida) estimaciones sobre la proporción de PT y PEA en su territorio con resultados un tanto desalentadores, puesto que si bien existe una variabilidad esperada, las cifras se sitúan casi siempre por encima del 40%.

Así, en España tenemos datos relativamente recientes de la cohorte CORIS durante el período 2004-2013 (incluyendo 7.165 nuevos diagnósticos, de 34 centros sanitarios en el momento del estudio), con una prevalencia de presentación tardía 46.9% (IC95% 45,7-48), de presentación con enfermedad avanzada del 28.6% y del 14.1% con estadio sida al diagnóstico. Comparando el período inicial (2004-2005) y el período final (2012-2013) los porcentajes de PT disminuyeron de un 55,9% a un 39,4%. Sin embargo esta mejoría no fue homogénea según los grupos de riesgo de adquisición de la infección por VIH, dado que disminuyó en un 46,1% en HSH y un 37,6% en varones heterosexuales, mientras que aumentó en un 22,6% en mujeres heterosexuales (sobre todo de origen extranjero)(28).

En el informe anual de vigilancia epidemiológica del VIH y sida en España se estima también la proporción de diagnóstico tardío. En la última actualización referente al año 2018 se observa una tendencia ligeramente descendente desde el año 2009, calculándose que el 47,6% de los nuevos diagnósticos fueron tardíos y el 28,1% se presentaron con enfermedad avanzada.

La proporción de PT aumentó proporcionalmente a la edad (siendo en torno al 29,5% en los menores de 25 años y hasta del 64,6% en los mayores de 50 años).

Por otro lado, el diagnóstico tardío fue mayor en mujeres frente a hombres (56,9% frente al 46,1%), y en los pacientes extranjeros (58,3% en pacientes de África subsahariana y 52,6% en latinoamericanos, frente al 45,7% en los españoles).

En cuanto a los grupos de riesgo fue mayor en los casos de transmisión por vía heterosexual (hombres 58,5% y mujeres 55,8%) frente a los HSH (40,3%) si bien, dado su mayor número absoluto, suponen el grueso de los pacientes con PT (hasta el 48,9% del total) (9)

En la Comunidad de Madrid se estiman cifras menores, con un 32,1% de PT y un 18% de PEA en el año 2016 (13).

A pesar de que como hemos visto, en conjunto, la prevalencia de PT continúa siendo elevada y no se observa un claro descenso en los últimos años, algunos autores postulan a través de estudios de modelización matemática, que esto no tiene por qué deberse íntegramente al fracaso de las estrategias de diagnóstico precoz instauradas, sino ser un reflejo de la limitación de la variable medida en sí misma, que se ve afectada por el impacto tanto en el numerador como en el denominador de la incidencia real de infección por VIH (incluyendo los casos no diagnosticados) y los nuevos diagnósticos (29).

### 3.3 Factores asociados a la presentación tardía

Teniendo en cuenta las diferencias existentes entre regiones en cuanto a la epidemiología de la infección por VIH, así como la dificultad que plantea el uso de una definición de presentación tardía no siempre homogénea es de esperar que los factores de riesgo asociados a la misma no sean iguales en todos territorios, reflejando la complejidad del problema, influido por factores sociales, sanitarios, culturales e incluso de organización política. (30) No obstante, existen notas comunes que se repiten en la gran mayoría de los estudios realizados y que se han relacionado clásicamente con la presentación tardía, destacándose a continuación:

**La edad** es uno de los factores que de modo constante se relaciona con la PT y la PEA. En multitud de estudios se observa que a mayor edad mayor probabilidad de diagnóstico tardío, viéndose ya diferencias por encima de 30-40 años y un aumento significativo del riesgo por cada 10 años más.

**La vía de transmisión** es otro factor clásicamente relacionado con la PT. En la mayoría de los estudios el haber adquirido la infección por transmisión heterosexual es un factor de riesgo para PT frente a la adquisición por vía homosexual. En algunos casos esta diferencia se observa sólo en el subgrupo de varones que adquieren la infección por dicha vía, y no tanto en las mujeres. En un estudio realizado en la cohorte suiza, la adquisición por vía heterosexual en el contexto de pareja estable conllevaba un mayor riesgo de PT, mientras que el hecho de referir pareja estable cuando la adquisición era por vía homosexual era factor protector(31).

La transmisión por vía desconocida también se ha relacionado en algunos estudios como factor de riesgo para PT(32), probablemente porque refleja una infraestimación del riesgo percibido por el paciente.

Que la transmisión por vía homosexual, en consonancia con lo previo, se trate de un factor protector, probablemente se deba que este subgrupo de pacientes tiene más percepción de riesgo, más información sobre la enfermedad y que con más frecuencia se realizan pruebas diagnósticas incluso en el contexto de campañas dirigidas.

En cuanto a la transmisión en UDVP, los datos son más contradictorios y dependen en parte del lugar y el momento de la realización de los estudios. En general, en algunos estudios la adquisición en UDVP supone un factor de riesgo para la PT, fundamentalmente en aquellos colectivos que se encuentran aislados y alejados al acceso al sistema sanitario. En otros casos parece que lo que esto refleja es, más que un diagnóstico tardío, una vinculación tardía al sistema de salud (33). En otros estudios, sin embargo la adquisición en UDVP se muestra como factor protector para la PT.(27)(32), en parte como reflejo de la aplicación de las medidas de reducción de daños en este subgrupo y el despistaje diagnóstico más frecuente debido a tratarse de un grupo clásico de riesgo.

En cuanto al **sexo**, múltiples estudios concluyen que los hombres tienen un riesgo aumentado de PT y PEA, sobre todo los hombres heterosexuales, viéndose en estudios que comparan varones heterosexuales y mujeres frente a varones HSH, que en ambos subgrupos la PT es más probable frente a estos últimos (27). Sin embargo, aunque la vía de transmisión influye, parece existir un efecto propio del sexo masculino, como muestra un meta-análisis que incluyó 32 estudios observacionales, en el que tras ajustar por el resto de factores asociados, los varones presentaban un riesgo aumentado en 1,73 (IC 95% 1.59–1.89) veces de PT, y 1.38 veces (95% CI, 1.18–1.62) de PEA respecto a las mujeres (30). Esto puede deberse, entre otros factores, a los protocolos de despistaje de la infección por VIH durante el embarazo, en revisiones ginecológicas o consultas de planificación familiar.

Aun así, algunos estudios discrepan, objetivándose mayor riesgo de PT en las mujeres, generalmente en aquellos procedentes de países en vías de desarrollo, donde influyen factores socioeconómicos y culturales, reflejando una menor oportunidad de acceso a los sistemas sanitarios por parte del colectivo femenino (34)(35).

**El nivel educativo** bajo también se ha relacionado con un riesgo aumentado tanto de PT como de PEA, en parte como marcador de un nivel socioeconómico menor(36)(28), lo que va unido en ocasiones, a la **región de origen** que influiría también en el riesgo de PT. Así, en los países en los que la prevalencia de infección por VIH es baja, el proceder de un país con prevalencia de VIH elevada es factor de riesgo para la PT (37). En Europa, las personas

provenientes de África subsahariana o de otras regiones del mundo presentan un riesgo más elevado de PT y PEA frente a los nativos (38), esto sin embargo, no significa que la infección por VIH se haya adquirido en sus países de origen, puesto que hasta un 63% de las nuevas infecciones por VIH se producen tras la llegada al país europeo (39).

En España también se ha observado que ser inmigrante subsahariano o de origen latinoamericano supone un factor de riesgo para el diagnóstico tardío. (28) (40) En algunos estudios se ha observado una interacción entre la región de origen y el nivel de estudios, viéndose que sólo en el caso de aquellos inmigrantes con niveles de estudios bajos el riesgo de PT estaría aumentado (41).

Existen también factores regionales que se han asociado a la presentación tardía, así por ejemplo, en Europa, proceder de un país del Sur supone un riesgo aumentado frente a los países centrales (38) En España proceder de una región con baja incidencia de VIH también facilitaría el diagnóstico en estadio sida, probablemente por una menor sospecha percibida del paciente y de los clínicos implicados(40).

En algunos estudios las **coinfecciones** por VHB o VHC (42) también se muestran asociadas a la PT o en estadio sida. (43)

**Otros factores sociales**, sin embargo pueden favorecer el diagnóstico precoz. Así, en España, el ser o haber sido presidiario supone un factor protector para la PT y PEA, esto se explica por los programas de despistaje rutinario que se realizan de forma universal en todas las instituciones penitenciarias (40).

En general los factores asociados a la PT se asocian también a la PEA en los estudios en que esto se explora.

Los referidos hasta ahora, son los factores sociodemográficos con más frecuencia relacionados con el diagnóstico tardío, sin embargo existen **otros factores locales, culturales y psicosociales** menos explorados por su complejidad y falta de estandarización en la literatura científica y que pueden estar influyendo de forma determinante y dar explicación a los hallazgos previos (31).De hecho los factores sociodemográficos descritos pueden ser marcadores de diferencias en factores psicosociales no explorados (37).

Una revisión sistemática del año 2013 destacaba que sólo en 3 de los 36 estudios revisados se habían evaluado de forma estadística los factores psicosociales. En un estudio realizado en la cohorte suiza de pacientes con infección por VIH sólo un 8,9% de los pacientes



presentadores tardíos (PPT) tardaron más de 3 meses en acceder al sistema sanitario, sin embargo el 47% de los PPT reconocía que había tardado demasiado en realizarse la prueba diagnóstica. Así pues, en varios estudios, se observa como los motivos de realización de la prueba diagnóstica de VIH son diferentes en los PPT frente a los pacientes no presentadores tardío (PNPT). En estos primeros la prueba se realizaría con más frecuencia por indicación médica o durante un ingreso hospitalario, mientras que en los PNPT hay más proporción de pacientes que se realizan la prueba en una revisión rutinaria o ante una exposición de riesgo. (44)(45)(46). En otros casos, el hecho de no haberse realizado nunca la prueba de VIH previamente o tener un resultado negativo previo se relacionaba con un diagnóstico más tardío, sin embargo el ser pareja de un paciente con infección por VIH supondría un factor protector para la PT (41). Por otro lado varios estudios concluyen que el tener una pareja estable o estable con hijos supone un factor de riesgo para la PT, (47) reflejando así que la PT es más frecuente en los grupos no considerados clásicamente de riesgo.

Cuando se exploran los motivos por los que los PPT no se realizaron la prueba diagnóstica antes, se observa que uno de los que más peso tiene es la baja percepción de riesgo para adquirir la infección por VIH. Otros factores que influyen son: el miedo al diagnóstico, la falta de conocimientos sobre la enfermedad, la eficacia y los efectos adversos del tratamiento y no conocer dónde se puede realizar la prueba diagnóstica de forma anónima (48)(31)(49).

En los PPT que sí tienen una autopercepción de estar en riesgo, la ausencia de síntomas y el no sentirse enfermos es una de las barreras para el retraso en el diagnóstico(50).

En cuanto al **estigma** la evidencia es contradictoria. Por un lado el estigma percibido frente a la enfermedad, se ha relacionado con no realizarse la pruebas de VIH o retrasarla en la población general (51). Un reciente meta-análisis incluyendo estudios de países en vías de desarrollo, mostró que los pacientes que tenían un alto estigma auto-percibido tenían una probabilidad 2 veces mayor de diagnosticarse tardíamente frente a los que no tenían estigma auto-percibido (52). En otros estudios, sin embargo la asociación con la PT no es clara (49) y en algunos casos incluso se ha relacionado con un diagnóstico más precoz (48), explicado quizás porque refleja una situación social concreta de un subgrupo de pacientes en los que se focalizan más las campañas diagnósticas.

### 3.4. Oportunidades pérdidas.

A pesar de las recomendaciones realizadas por las sociedades científicas, en España se estima que sólo el 27% de las personas se han realizado la prueba del VIH alguna vez, y de éstas la mayoría sólo de forma ocasional. El principal motivo de ello es la ausencia de conciencia sobre esta enfermedad. En un estudio de campo realizado a nivel nacional, sólo un 9% de los encuestados se consideraban estar en riesgo y hasta un 41% consideraron que la enfermedad sólo afecta a un grupo estereotipado de personas. Las principales barreras para la realización de la prueba se relacionaron con la atención sanitaria (ausencia de recomendación por su médico, no conocer dónde y cómo realizarlo) y el estigma (miedo a la falta de anonimato, miedo al rechazo de la pareja...etc.). Sólo el 10% de las personas declararon conocer a alguien que se hubiese realizado la prueba de VIH alguna vez (51).

En un estudio realizado en la cohorte suiza el 71% de los pacientes diagnosticados de VIH habían tenido algún síntoma durante el año previo al diagnóstico (sobretudo astenia, pérdida de peso y fiebre) y de ellos el 74,2% buscó atención médica (31). Algunos estudios han encontrado que entre el 21- 25% de los PPT habían tenido alguna condición indicadora de infección por VIH (definidas según el estudio HIDES en Europa) y hasta un 6,3% alguna enfermedad definitoria de sida (53) en los 12 meses previos al diagnóstico, suponiendo esto una oportunidad pérdida para el diagnóstico precoz. Entre los indicadores más frecuentes observados se encontraban la pérdida de peso inexplicada, candidiasis oral, herpes zóster, trombopenia y leucopenia (54)(55).

En un estudio realizado en Alemania las mujeres con presentación tardía tuvieron un riesgo 4,7 veces mayor de tener alguna condición indicadora de VIH y que no se les realizará la prueba diagnóstica frente a los hombres, y los varones heterosexuales un riesgo 2,4 veces mayor frente aquellos HSH. La mediana de tiempo entre la aparición de la condición indicadora de infección VIH y el diagnóstico fue de 158 días (55).

Así pues, mientras que ante la aparición de las condiciones definitorias de sida no suele haber un retraso diagnóstico, reflejando así un conocimiento extendido de estas entidades, no ocurre lo mismo ante las condiciones indicadoras de infección por VIH, pudiéndose explicar en parte por ausencia de guías que definan claramente estos indicadores en algunos países y una falta de conocimiento, de tiempo, motivación o habilidades por parte del clínico. (54)

En un estudio realizado en Inglaterra, se revisaron 71 guías clínicas de diferentes especialidades, de ellas en el 53% se describía la relación entre alguna condición indicadora de VIH y la infección VIH, pero sólo el 38% de las guías recomendaba la realización de la prueba diagnóstica(56).

Otro estudio realizado en una cohorte italiana, estimaba que aplicar una estrategia que incluyera la realización de la prueba independientemente del riesgo percibido ante las condiciones indicadoras de VIH, habría adelantado el diagnóstico de VIH una mediana de 22,6 meses en el 6% de los presentadores tardíos(57).

### 3.5 Consecuencias de la presentación tardía

Está ampliamente demostrado que la presentación tardía de la infección por VIH tiene nefastas consecuencias tanto a nivel del individuo como a nivel comunitario.

#### ■ 3.5.1. Consecuencias individuales:

Durante años se ha discutido cuál era el momento idóneo para el inicio de la terapia antirretroviral, basándose en un valor límite de linfocitos CD4, que ha ido ascendiendo progresivamente al obtener cada vez más evidencias sobre los beneficios del inicio precoz y la mejora de las toxicidades de los tratamientos, hasta que, a partir del año 2014 se recomienda de forma universal independientemente del estado inmunitario.

Así pues, ya en el año 2006, cuando las toxicidades del tratamiento antirretroviral podían ser graves, el ensayo clínico SMART que comparaba tratamiento continuo o tratamiento intermitente en 5.472 pacientes con más de 350 linfocitos T CD4/mm<sup>3</sup>, tuvo que ser interrumpido prematuramente observándose una mayor proporción de sida/muerte en el grupo de interrupción de tratamiento frente al grupo de tratamiento continuo (3,3% pacientes/año frente a 1,3% pacientes/año). Además se observó también un menor número de eventos no asociados a sida (cardiovasculares, renales y hepáticos graves) en el grupo de tratamiento continuo (HR: 1,7; IC 95% 1,1-2,5; p=0,009)(58).

En el año 2010 se publicó un ensayo clínico realizado en Haití, que aleatorizaba a 816 pacientes (con linfocitos T CD4 entre 200 y 350 cel/mm<sup>3</sup>) a iniciar el TAR precozmente o según las recomendaciones vigentes (linfocitos T CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup>), demostrándose un riesgo de muerte 4 veces mayor y el doble de casos de tuberculosis en el grupo de inicio estándar frente al inicio precoz(59).

Posteriormente en el año 2011, el ensayo clínico HTPN 052, que asignaba aleatoriamente a 1.763 parejas discordantes a inicio precoz de la terapia antirretroviral (entre 350-500 linfocitos T CD4/mm<sup>3</sup>) o inicio diferido (por debajo de 200 linfocitos T CD4/mm<sup>3</sup>) demostró que el grupo de inicio precoz presentaba significativamente menos eventos sida/muerte frente al grupo de inicio diferido (HR, 0.59; 95% CI, 0.40 to 0.88;p = 0.01)(60).

Finalmente los resultados del ensayo clínico START publicados en el año 2015, corroboraron los importantes beneficios del inicio precoz del TAR. Se reclutaron 4.865 pacientes naïve de 35 países diferentes, con más de 500 linfocitos T CD4/mm<sup>3</sup> y se aleatorizaron a inicio inmediato del TAR o esperar según las recomendaciones vigentes a que los linfocitos T CD4 descendieran por debajo de 350 cel/ mm<sup>3</sup> (sin embargo estas recomendaciones fueron cambiando durante el estudio resultando la mediana de linfocitos T CD4 con la que se inició el TAR en este subgrupo de 408 cel/mm<sup>3</sup>). El seguimiento medio fue de 3 años. Se observó una reducción de riesgo relativo del 57% en cuanto al objetivo primario del estudio (evento combinado: sida/enfermedades no asociadas a sida y muerte) en el grupo de inicio inmediato de TAR frente al grupo de inicio diferido. También fue menos frecuente la aparición de eventos sida en este grupo (HR 0,28; IC5%:0,15-0,5) y de eventos no asociados a sida (HR 0,61; IC 95%:0,38-0,97). Es llamativo que hasta el 68% de los eventos ocurrieron en pacientes con más de 500 linfocitos T CD4/mm<sup>3</sup>. No se observaron diferencias en cuanto a los efectos secundarios y toxicidades del TAR entre ambos grupos.

Así pues, este estudio remarca la importancia del inicio precoz del tratamiento antirretroviral, no sólo en el hecho de evitar morbilidad y mortalidad asociada a la infección VIH, sino en la reducción de otras enfermedades no asociadas a sida (ENOS) como son eventos cardiovasculares, renales y hepáticos graves, como ya se había observado en el estudio SMART (61).

Los pacientes presentadores tardíos por definición acceden tarde al sistema sanitario, lo que supone que, a pesar de iniciar el TAR de forma inmediata, no sea un tratamiento precoz desde el punto de vista inmunológico y clínico, perteneciendo por tanto a los subgrupos con mayor riesgo de morbimortalidad descritos.

También varios estudios de cohortes han demostrado un peor pronóstico en los pacientes con presentación tardía:

Así a nivel internacional, la cohorte COHERE que incluía 84.524 pacientes de 23 cohortes de 35 países, reclutados desde enero del año 2000 hasta junio del 2011, observó que los

pacientes con diagnóstico tardío y con enfermedad avanzada tenían una mayor probabilidad de presentar sida o muerte frente a los no presentadores tardíos fundamentalmente durante el primer año de seguimiento, no observándose, sin embargo, estas diferencias a partir del segundo año de seguimiento. (38) En una actualización entre los años 2010 y 2013, se observó que la incidencia de progresión clínica (evento sida o muerte) fue 6,5 veces mayor en los PPT frente a los PNPT (39,6 eventos por cada 1000 personas-año vs 6,1 eventos por cada 1000 personas-año) (26).

En España se evaluó el pronóstico de la PT en la cohorte nacional de la Red de Investigación de Sida (CORIS). Se incluyeron 7.165 pacientes naïves reclutados entre los años 2004 y el 2013, de los cuáles el 46,8% eran PPT y el 28,2% pacientes con presentación en EA (PPEA). Se observó una tasa de mortalidad de 1,71 personas-año en los PPT y de 2,3 personas-año en los PPEA frente a 0,31 personas-año en los PNPT ( $p<0,001$ ). El riesgo de mortalidad fue de hasta 10 veces mayor en los PPT durante el primer año de seguimiento frente a los PNPT, reduciéndose al doble hasta el cuarto año de seguimiento y con tendencia a igualarse en ambos grupos a partir de entonces. Este descenso de mortalidad a lo largo del tiempo refleja el efecto beneficioso de la introducción del tratamiento antirretroviral, que sin embargo no es suficiente para reducir las diferencias en los primeros años de seguimiento. Así, se calcula que si todos los pacientes se hubiesen diagnosticado “a tiempo” la mortalidad se habría reducido un 66% evitando 74 muertes.

La principal causa de muerte en los PPT fue la enfermedad sida en los primeros años, sin embargo, a partir del cuarto año las enfermedades hepáticas y los tumores no asociados a sida tomaban el protagonismo (28).

Otras cohortes tanto a nivel europeo (Francia, Italia, Georgia) como de otras regiones incluyendo África, han mostrado resultados similares (62)(63)(64)(34)(65).

Así pues, tanto en base a ensayos clínicos que demuestran el perjuicio individual de no empezar precozmente el tratamiento antirretroviral, como a estudios en vida real, está ampliamente demostrado que el diagnóstico tardío supone una mayor morbilidad y mortalidad para el paciente, más patente en los primeros años de seguimiento.

Por otro lado, también hay estudios que han demostrado una peor recuperación inmunológica en aquellos pacientes que comienzan el tratamiento antirretroviral con una situación inmunológica ya comprometida, con las consecuencias clínicas que ello conlleva.

Así en un estudio realizado en la cohorte Johns Hopkins en Baltimore, se observó que el nivel de linfocitos CD4 basales era uno de los principales determinantes (tras ajustar por otros factores) de la recuperación inmunológica posterior. Sólo el 66% de los pacientes que iniciaron el TAR con cifras entre 200 y 350 linfocitos CD4/ mm<sup>3</sup> alcanzaron la normalización inmunológica (linfocitos CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup>) tras 6 años de seguimiento(66). También en la cohorte ATHENA de Holanda el nadir de linfocitos CD4 bajo fue predictor de una pobre recuperación inmunológica (linfocitos CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup>) la cual se asoció con una mayor proporción de eventos no asociados a sida y eventos cardiovasculares (67).

Otros estudios observacionales han demostrado como tanto el nivel de linfocitos CD4 basales como el medido los tres meses previos al evento, son factores predictores independientes de la aparición de eventos no asociados a sida, sida y mortalidad (68) (69).

### ■ 3.5.2 Consecuencias a nivel comunitario.

Hoy en día conocemos que el riesgo de transmisión de la infección VIH por vía sexual cuando la carga viral es indetectable es cercano a cero. De hecho, comparando todas las medidas de intervención propuestas hasta ahora para disminuir la transmisión sexual de la infección por VIH, el tratamiento antirretroviral de la pareja infectada ha demostrado ser la más eficaz (70).

Así el estudio HTPN 052, que aleatorizaba parejas heterosexuales serodiscordantes a iniciar de forma precoz o diferida el tratamiento antirretroviral demostró una reducción del riesgo relativo del 96% de nuevas infecciones en el grupo de inicio inmediato (60).

Posteriormente, en el año 2016 se publicó el estudio PARTNER-1 en el que se siguieron 888 parejas serodiscordantes (548 heterosexuales y 340 HSH), que referían relaciones sexuales sin protección, y en las que el integrante con infección VIH recibía tratamiento antirretroviral y presentaba carga viral suprimida durante una mediana de 1,3 años. No se observó ninguna nueva infección filogenéticamente relacionada con la pareja VIH positiva en los pacientes VIH negativos, siendo por tanto el riesgo cero, con un límite superior del intervalo de confianza (IC 95%) de 0,3 por cada 100 parejas-año, aunque algo mayor para las parejas de HSH (0,71 por cada 100 parejas-año) (71). En vistas a corroborar la evidencia científica en este subgrupo, se continuó el estudio incluyendo sólo parejas de HSH (PARTNER-2). Los resultados, publicados en 2019, muestran que entre las 782 parejas de HSH, con una mediana de seguimiento de 2 años, no hubo ninguna nueva infección por VIH filogenéticamente relacionada con la pareja

VIH positiva, siendo por tanto la tasa de transmisión cero con un límite superior del IC 95% de 0,23 por cada 100 parejas-año.(72)

Por último, el estudio de la cohorte “Opposite Atrack” llevado a cabo en Australia, Brasil y Tailandia, en parejas de HSH, centrándose en aquellas que referían sexo anal sin protección y no utilizaban profilaxis pre-exposición, tampoco observó ninguna nueva infección por VIH filogenéticamente relacionada si la pareja VIH positiva presentaba carga viral suprimida. (límite superior del IC95% 1,59 por cada 100 parejas-año)(73).

Basándose en estos estudios, la organización ONUSIDA adoptó en el año 2018 el eslogan “indetectable= intransmisible” (74).

Así pues, hoy en día el tratamiento antirretroviral no se plantea sólo como beneficioso para el individuo, sino también como una herramienta fundamental en la prevención de las nuevas infecciones. Es en este punto, donde un diagnóstico tardío demora el inicio del tratamiento y por tanto la posibilidad de evitar nuevos casos. Utilizando datos obtenidos del Sistema de Vigilancia Europeo [European Surveillance System (TESSy)] se estima que existen unos 4 años de media desde que un paciente adquiere la infección por VIH hasta que se diagnostica. (75). En Europa se calcula que el 15% de las personas con infección por VIH no están diagnosticadas, lo que en números absolutos supondrían unas 122.000 personas. (75)

Según estimaciones recientes en Estados Unidos respecto al año 2016, se calcula que el 37,6% de las nuevas infecciones provendría de pacientes que no conocían su estado serológico frente a la infección VIH y un 42,6% de pacientes que sí lo conocían pero no estaban vinculados al sistema sanitario. Ninguna infección tendría su origen en pacientes bajo tratamiento y carga viral suprimida. (76)(77) En este escenario la PT, tiene unas consecuencias nefastas en el control de la epidemia de VIH, e incide negativamente en el primer escalón de la cascada de tratamiento, obstaculizando el logro de alcanzar el objetivo 90-90-90 propuesto por la OMS para el año 2020 (15).

Por otro lado, el diagnóstico tardío también ha mostrado tener un impacto económico negativo puesto que la mayor morbilidad de estos pacientes supone una carga económica importante.

Algunos estudios de cohortes han explorado este impacto, objetivando así un mayor gasto en los pacientes con PT tanto a nivel de terapia antirretroviral como de ingresos hospitalarios, ingresos en servicios de cuidados intensivos y consultas externas (78)(79)(80).



En un estudio realizado en CORIS en España se estimó que la media de gasto mensual por cada paciente era 4,5 veces superior en los pacientes con presentación tardía frente a los que se habían diagnosticado antes, calculándose un ahorro de 11.000 euros por paciente al año en caso de no haberse diagnosticado tardíamente (81).

En conclusión, el diagnóstico tardío, no sólo tiene fatales consecuencias para el paciente, si no que impacta de forma determinante sobre el control de la epidemia por VIH y supone un incremento no desdeñable del gasto sanitario.

### 3.6 Importancia del diagnóstico precoz

Con todo lo expuesto previamente se hace patente que el diagnóstico precoz es fundamental para mejorar el pronóstico de los pacientes y lograr el control de la epidemia, así como un objetivo determinante si se pretende alcanzar las metas definidas por ONUSIDA para el año 2020. Fijándonos en la cascada de tratamiento, se observa, que al menos en nuestro medio, el mayor desnivel existe en el primer escalón, es decir en la proporción de pacientes con infección por VIH que realmente están diagnosticados (figura 7) así pues, es prioritario focalizar esfuerzos en disminuir las cifras de pacientes que no conocen su estado serológico y reducir así el diagnóstico tardío.

La infección por VIH es una patología susceptible de ser objeto de una estrategia de cribado, puesto que cumple las condiciones exigidas para ello: supone un problema grave de salud pública, se conoce su historia natural y existen evidencias sólidas que avalan los beneficios tanto individuales como comunitarios de un diagnóstico precoz(82).

Esto requiere por un lado guías clínicas que establezcan los pasos a seguir (a quién, dónde y con qué frecuencia establecer las pruebas), por otro lado estrategias de cribado que materialicen la aplicabilidad de las guías, y por último campañas informativas que divulguen la información.

Existen diversas guías clínicas con diferentes recomendaciones:

- ♦ Cabe destacar las guías de Center of Control Diseases (CDC) del año 2006 que ya establecían la solicitud de la prueba de VIH de forma rutinaria y voluntaria, entre la población de 13 y 63 años, en aquellas áreas donde la prevalencia fuera mayor del 0,1%. Abogaban por un cribado universal basándose en que estas medidas han sido altamente efectivas en algunos colectivos, como por ejemplo en la prevención de la transmisión materno-infantil tras la



implementación del cribado sistemático en las mujeres embarazadas, y que además introducir la prueba de modo rutinario y no dirigido disminuye el estigma y normaliza su realización. Proponían una estrategia “opt-out” de exclusión voluntaria, en la que al paciente se le ofrece la prueba en el conjunto de una batería de pruebas y sólo no se realizaría si se negara explícitamente(83).

- ♦ Las guías de la OMS (año 2015) establecen que el tipo de cribado recomendado depende tanto del tipo de epidemia (generalizada o concentrada) como de la prevalencia de la infección por el VIH en cada país. Así, donde la epidemia sea generalizada y la infección por el VIH muy prevalente, como pueden ser los países de África Subsahariana, se recomienda un cribado rutinario\_a toda la población general. Por el contrario, en aquellos países donde la epidemia está muy concentrada en ciertos subgrupos poblacionales y/o la prevalencia sea baja, recomienda sólo el cribado con oferta dirigida\_a las personas con indicadores clínicos de infección por el VIH. Además, independientemente del tipo de epidemia y de la prevalencia local de la infección por VIH, recomienda hacer un cribado rutinario en embarazadas, a todas las personas de los grupos vulnerables y en las que son atendidas por otras enfermedades de transmisión sexual y hepatitis víricas (84).

- ♦ En Europa, un panel de expertos dentro del programa “HIV in Europe”, con el objetivo de mejorar el diagnóstico precoz, definió una serie de enfermedades indicadoras de infección VIH dado que se asociaban con una prevalencia mayor del 0,1%, cifra que es considerada coste-eficaz a la hora de realizar la prueba diagnóstica. A partir de ello se elaboraron en el año 2011 las guías HIDES, que proponen un cribado dirigido en base a estas enfermedades indicadoras. Además también recomiendan el cribado en algunas patologías, en las que, aunque la prevalencia del VIH esperada es menor del 0,1%, el hecho de no detectar la infección tendría graves consecuencias (como por ejemplo en pacientes que van a recibir terapia inmunosupresora o que presentan lesiones cerebrales) (85).

- ♦ En España el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el año 2014 unas recomendaciones para el diagnóstico precoz. Recomienda por un lado un cribado dirigido a personas sintomáticas que presentan enfermedades definitorias de sida o indicadores clínicos de infección VIH similares a las guías HIDES, así como aquellos pacientes que tengan síntomas de primo-infección. Por otro lado establece un cribado también dirigido a aquellos individuos, que pese a estar asintomáticos, pertenecen a grupos vulnerables con mayor riesgo de

adquisición de la infección, incluyendo aquellas personas provenientes de países con alta prevalencia de VIH.

Esta guía también establece la recomendación de realizar un cribado rutinario en mujeres embarazadas, personas reclusas en centros penitenciarios y a toda la población en edad sexual activa, que tenga que realizarse un control analítico por otro motivo y pertenezca a una provincia de prevalencia elevada. (86)

El problema, es que, a pesar de la existencia de estas recomendaciones, al analizar la implementación de estas se observa que ha sido muy difícil, y que sólo se han podido desarrollar en algunos ámbitos concretos donde se han aportado los recursos necesarios. (87)

En España se realizó el estudio VIHAP, en 36 centros de 8 comunidades en vistas a estudiar la aplicabilidad de la oferta rutinaria. Se llevaron a cabo 5.624 pruebas de VIH, con 8 casos de nuevas infecciones. La mayoría de los pacientes aceptó positivamente la realización de la prueba. La prevalencia de infección por VIH fue del 0,14% y todos los pacientes diagnosticados presentaron cifras de más de 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> con lo que se logró un diagnóstico precoz (88).

El estudio de diseño cuasi-experimental ESTVIH evaluó la viabilidad de la aplicación de 3 estrategias diferentes (cribado rutinario, dirigido según clínica y según grupo de riesgo) en 6 centros de la Comunidad de Madrid, explorando el grado de interés hacia ellas entre los profesionales sanitarios y la aceptabilidad por parte de los pacientes. Sólo el 26% de los profesionales sanitarios participantes reclutaron pacientes. La aceptabilidad fue mayor en la estrategia condicionada a indicadores clínicos (47,2%) frente a la oferta universal (18,5%) y la estrategia basada en el riesgo (14,3%)  $p < 0,05$ . Entre los profesionales sanitarios encuestados el 82% había solicitado alguna prueba de VIH en los últimos 12 meses. Se observó que estar entrenado para dar consejo pre-post-prueba se asociaba de forma significativa con solicitarla (OR: 2,42; IC 95% 0,84-6,93) y que una de las barreras principales para la aplicación de la oferta rutinaria fue la falta de tiempo (89). Otro estudio llevado a cabo en el área de atención sanitaria del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) entre los años 2016-2017, evaluó, en 20 centros de atención primaria, la influencia de las características del personal sanitario y del centro (a través de unos cuestionarios) sobre las tasas de cribado de VIH y de nuevos diagnósticos, observándose que éstas eran mayores en los centros con mejor puntuación en conocimiento sobre la infección VIH (90) y que la tasa de cribado mejoraba

tras un período de formación específica(91) Todo ello corrobora que la formación de los profesionales sanitarios es fundamental para lograr el diagnóstico precoz.

Pero además de la falta de conocimientos, existen otros obstáculos que dificultan la implantación del cribado rutinario, como: la falta de aceptación por parte de los pacientes de la prueba, la necesidad de consejo previo a la realización de la prueba, la existencia de otras prioridades sanitarias o la falta de financiación específica, entre otros (92).

Por ello, algunos autores proponen el uso de herramientas que acoten la población de cribado, basándose en marcadores clínicos, marcadores de riesgo o ambos. En este contexto el estudio Drive 01, llevado a cabo en la Comunidad de Madrid, validó un sencillo cuestionario combinando preguntas sobre prácticas de riesgo y sobre indicadores clínicos, que demostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 49% para los nuevos diagnósticos, de modo que aplicándolo se diagnosticarían los mismos casos que mediante la oferta rutinaria, reduciendo el coste sanitario aproximadamente hasta casi la mitad (93)(94)(95).

Además del cribado en el marco hospitalario o ambulatorio, también tienen su papel otros recursos fuera de dicho ámbito, en el contexto de ONGs, clínicas de enfermedades de transmisión sexual o servicios específicos de prevención mediante pruebas rápidas.

#### 4. Tratamiento antirretroviral de inicio. Evolución histórica.

El desarrollo de la terapia antirretroviral y su impacto directo en la evolución de una enfermedad de descubrimiento relativamente reciente y con un pronóstico inicialmente ominoso, ha supuesto uno de los grandes hitos médicos de las últimas décadas.

Los primeros casos de pacientes con la enfermedad que en ese momento se bautizó como Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (sida) se comunicaron en el año 1981. Posteriormente, en el año 1983 se aisló el agente causal. Cuatro años después, en el año 1987, se aprobó de forma extraordinaria por la “*Food and Drugs Administration*” (FDA) el primer fármaco antirretroviral, la azidotimidina (AZT o actual zidovudina). Se trataba de un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (ITIAN), sintetizado en el año 1964 para el tratamiento del cáncer pero desestimado para este uso, que había demostrado disminuir la mortalidad de los pacientes con sida frente a placebo. (96) El optimismo inicial, sin embargo, dejó paso a la desesperanza al observarse que los resultados eran discretos y transitorios. (96)(97) Entre 1991 y 1994 se aprobaron otros ITIAN como eran la zalcitabina (ddC) y la didanosina (ddI) con resultados similares. En 1995 los resultados del European-Australian DELTA Study y el ACTG 175 demostraron que la eficacia frente al virus era mejor iniciando el tratamiento con dos análogos de nucleósidos frente al uso secuencial de los mismos. (98)(99)

Sin embargo fue a partir de junio de 1996 cuando el panorama de la infección VIH comenzó a cambiar de forma relevante, al menos en los países desarrollados, debido en parte a la aparición de los primeros inhibidores de la proteasa y a la generalización de la terapia combinada con tres fármacos antirretrovirales acuñándose el término de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). El eslogan “*hit hard, hit early*” (difundido por el Dr. David Ho) se expandió, y ante los buenos resultados de las nuevas combinaciones farmacológicas se recomendaba tratar a la gran mayoría de los pacientes. (100) En sólo tres años en Europa (desde 1994 a 1997) la proporción de pacientes sin tratamiento caía del 37% al 9% y aumentaba el número de pacientes en triple terapia del 2% al 55%. (101).

Paralelamente los casos de sida y la mortalidad asociada comenzaron a disminuir de forma drástica. En sólo 4 años, desde 1994 a 1998, la incidencia de sida en los pacientes con infección VIH en Europa se redujo de 30.7 por 100 pacientes-año a 2,5 por 100 pacientes-año. (102) En España el pico de mortalidad asociada a sida se alcanzó en 1995, posteriormente se

observó un marcado descenso de hasta el 68% en el año 1998, que a partir de 1999 se ralentizaría, pero que continúa hasta nuestros días(9).

A pesar de tan increíbles buenos resultados en eficacia, en los años siguientes comenzaron a observarse los efectos secundarios a medio-largo plazo de la terapia antirretroviral (lipodistrofia, dislipemia, toxicidad mitocondrial, alteraciones gastrointestinales...). A esto se añadieron las dificultades que planteaba mantener regímenes terapéuticos tan complejos, con restricciones alimentarias y múltiples comprimidos, requiriendo una gran disciplina para su correcto cumplimiento, y con frecuencia mal tolerados. Además se hizo patente la posibilidad de desarrollo de resistencias y por tanto de pérdida de opciones terapéuticas. Por otro lado, aumentaba el conocimiento sobre el virus, describiéndose la existencia del reservorio y la imposibilidad, por tanto, de lograr su erradicación, lo que implicaba que el tratamiento debería mantenerse indefinidamente. (103)(104) Todo esto llevó a la comunidad científica a reflexionar sobre cuál era el momento idóneo para comenzar el tratamiento antirretroviral en el que los beneficios superaran claramente a los riesgos. El eslogan pasó a ser *"hit HIV hard, but only when necessary"*, adquiriéndose posturas más conservadoras.(105) Así pues, la cuestión sobre cuándo y a qué pacientes iniciar el TAR ha sido ampliamente discutida en las últimas décadas, y las recomendaciones al respecto han ido evolucionando de la mano de la mejora de los fármacos antirretrovirales y del avance en el conocimiento de la enfermedad.

Tras estos primeros años, a partir del año 2001 las principales guías clínicas recomendaban iniciar el TAR cuando los linfocitos CD4 caían por debajo de 200 cel/mm<sup>3</sup>, existiendo mayor incertidumbre y discrepancias (menor uniformidad de criterio) sobre cómo proceder en el intervalo entre 200 y 350 linfocitos CD4/ mm<sup>3</sup>, basándose fundamentalmente en la evidencia generada por estudios de cohortes. Este dintel en la cifra de 200 linfocitos CD4/ mm<sup>3</sup>, se mantuvo durante mucho tiempo, hasta que progresivamente las evidencias de los beneficios clínicos de iniciar el TAR fueron ganando terreno a las desventajas.(106) Entre los años 2007 y 2008 las guías europeas y americanas amplían definitivamente la recomendación de iniciar la terapia cuando los linfocitos CD4 estuviesen por debajo de 350 cel/mm<sup>3</sup>, apoyándose también en los resultados de algunos ensayos clínicos como el estudio SMART (2006).(58) A partir del año 2009 las guías americanas recomiendan iniciar el TAR si los linfocitos CD4 descienden por debajo de 500 cel/mm<sup>3</sup> y a partir del año 2012 propugnan que se inicie a todos los pacientes independientemente de su estado inmunológico, añadiéndose la evidencia científica obtenida en el estudio HTPN-052(2011) (60)(107). Esta recomendación será

adoptada posteriormente por las guías europeas(108) y las guías de la OMS en el año 2015(109), basándose en la escasa toxicidad de los tratamientos actuales y los claros beneficios del tratamiento precoz, amparadas también por los resultados del ensayo clínico START (2015). (110) Las guías españolas de GESIDA también recomiendan el tratamiento antirretroviral a todos los pacientes independientemente del nivel de linfocitos CD4 desde el año 2014 (111)(3)(112).

Acorde con las recomendaciones de en qué pacientes iniciar la terapia antirretroviral, las pautas preferentes también han ido variando a lo largo de estas tres décadas de tratamientos.

Tras la comercialización del saquinavir como primer inhibidor de la proteasa (IP) en el año 1996 en Europa, le siguieron el ritonavir, el indinavir y el nelfinavir, además de dos nuevos ITIAN: la lamivudina (que posteriormente se coformulará con la zidovudina en una pastilla llamada combivir ®) y la estavudina (d4T).

Entre los años 1996 y 1998 se introducen fármacos de una nueva familia, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), entre los que se encuentran la nevirapina y el efavirenz. El efavirenz mostró superioridad al compararse con indinavir en el estudio 006, y posteriormente se ha mantenido durante muchos años dentro de las pautas preferentes, estableciéndose como fármaco de referencia con los que se han comparado otros antirretrovirales.(113) Así, demostró una eficacia superior al lopinavir/ritonavir en el estudio ACTG 5142, aunque hubo más resistencias en la rama del efavirenz.(114) También se mostró superior a otros IP potenciados como saquinavir/ritonavir y amprenavir/ritonavir. Frente a atazanavir/ritonavir, sin embargo, la eficacia virológica resultó ser similar en ambos grupos en el estudio ACTG 5202(115). Aunque presenta la limitación de toxicidad a nivel del sistema nervioso central (mareos, alteración del sueño) esta suele ser leve y transitoria. Desde el año 2007 el efavirenz se coformuló junto con tenofovir y emtricitabina (atrilpla®), siendo el primer régimen completo en una sola pastilla (*“single tablet régimen o STR”*), lo que junto a su eficacia y aceptable tolerabilidad le llevó a ser uno de los fármacos más usados.

A partir de los años 2000, se introducen los IP de segunda generación potenciados con dosis bajas de ritonavir (IP/r). Esto permitía aumentar la vida media y los niveles plasmáticos del fármaco, disminuyendo por tanto la dosis necesaria y el número de tomas, posibilitando una mejor tolerancia y una mayor barrera a la resistencia, aunque aumentando los riesgos de interacciones farmacológicas. Se comercializó la primera coformulación con lopinavir/ritonavir (3).

Posteriormente aparecen los IP de tercera generación, darunavir y tipranavir potenciados con ritonavir, inicialmente comercializados como tratamiento de rescate, aunque en el año 2008 el darunavir se aprueba para pacientes naïve, comparándose con lopinavir/ritonavir y mostrándose superior a las 96 semanas (estudio ARTEMIS)(116).

Otros fármacos de nuevas familias se van desarrollando, pero se reservan para pacientes pretratados en fracaso virológico, la enfuvirtida (inhibidor de la fusión) de administración subcutánea, con regular tolerancia pero alta eficacia en el año 2003 y el maraviroc (antagonista del receptor CCR5) comercializado en 2007(117).

En general, durante este período de tiempo de la década de los 2000, las guías recomiendan el tratamiento con triple terapia y como pauta preferente para el inicio del tratamiento la combinación de 2 análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa con un tercer fármaco, bien un ITINN o IP/r, reservando como pautas alternativas aquellas pautas con 3 ITIAN o con un IP no potenciado (118).

Respecto a la decisión de qué análogos de nucleósidos elegir, progresivamente el abacavir y el tenofovir han ido ganando terreno al resto de ITIAN puesto que presentaban menor toxicidad. Además los dos fármacos se coformularon con otro ITIAN, el abacavir con lamivudina (ABC/3TC) y el tenofovir con emtricitabina (TDF/FTC), simplificando así la posología. Ambos se compararon en el estudio ACTG 5202, y el TDF/FTC se mostró superior a ABC/3TC en los pacientes que tenían carga viral basal > 100.000 cop/ml. (115) También en el estudio ASSERT esta combinación se mostró superior al ABC/3TC(119). Sin embargo en otros estudios posteriores en los que el tercer fármaco era un inhibidor de la integrasa (II) o un IP, no se han objetivado estas diferencias, así como tampoco en un metaanálisis de ensayos clínicos, en el que no se observaron diferencias en cuánto eficacia, aunque si hubo más discontinuaciones en el grupo de ABC por efectos adversos(120).

En el año 2007 aparece una nueva familia de fármacos antirretrovirales, los inhibidores de la integrasa cuyo representante en ese momento es el raltegravir. Aunque inicialmente se comercializó para tratamiento de rescate, posteriormente fue aprobado su uso en paciente naïve en el año 2009. El raltegravir se comparó con efavirenz en el estudio STARTMRK, donde demostró la no inferioridad a 48 semanas y se mostró superior a los 4 años de seguimiento (121) (117)(122)(117).

Más recientemente el raltegravir también se ha comparado con darunavir/ritonavir (DRV/r) y atazanavir/ritonavir (ATV/r) en el estudio ACTG 5237 mostrándose superior a ambos

IP/r.(123) Así pues, desde el año 2010 raltegravir aparecía también como un tercer fármaco posible en las pautas preferentes de tratamiento antirretroviral en las guías españolas, aunque su uso fue más limitado por motivos económicos (124).

En el año 2013 se comercializa un nuevo inhibidor de la integrasa para paciente naïve, el dolutegravir (DTG). En su desarrollo clínico, este nuevo fármaco se compara con representantes de las tres familias hasta el momento preferentes como tratamiento de inicio: en el estudio SINGLE con efavirenz, siendo el primer fármaco que se muestra superior a este ITINN (hasta el momento el “*gold estándar*”), en el estudio Flamingo con darunavir/ritonavir mostrándose también superior y en el estudio SPRING-2 con el raltegravir, demostrando la no-inferioridad.

Estos resultados revolucionan las guías clínicas, situando a los inhibidores de la integrasa como fármacos de elección en el paciente naïve, por encima de los inhibidores de la proteasa y desbancando al efavirenz. Esto es así, tanto por su eficacia, tolerabilidad y bajo perfil de interacciones como por, en el caso del dolutegravir, la alta barrera a la resistencia (en ninguno de los 3 estudios referidos se observaron mutaciones de resistencia al DTG en los fracasos virológicos). El dolutegravir se ha coformulado con ABC/3TC en una sola pastilla (trumeq®) (125)(126)(127).

Así, en las guías españolas (GESIDA) de tratamiento antirretroviral del año 2014 se introduce en las pautas preferentes, y en la actualización del año 2015 se posiciona junto con el raltegravir por encima del resto de antirretrovirales.(128)

También las guías de la OMS mucho más inclusivas porque tienen que responder a escenarios muy diversos con recursos diferentes, incluyen dolutegravir como alternativa al efavirenz dentro de las pautas preferentes desde el año 2015 y en la última actualización en julio del 2019 como pauta preferente para toda la población (129)(130).

En los últimos años el arsenal terapéutico para el tratamiento antirretroviral de inicio continúa aumentando.

Disponemos de dos nuevos ITINN: la rilpivirina, que se comparó con efavirenz en los estudios ECHO y THRIVE demostrando la no inferioridad si la carga viral basal era menor de 100.000 cop/ml y con un mejor perfil de tolerabilidad, también coformulada con TDF/FTC y TAF/FTC en una sola pastilla;(131)(132) y la doravirina que se ha comparado con efavirenz (estudio DRIVE-AHEAD) siendo no inferior, y con darunavir/ritonavir(estudio DRIVE-



FORWARD) demostrándose superior a las 96 semanas. También coformulada en pastilla única (133)(134).

En cuanto a los IPs, no tenemos fármacos nuevos, pero sí un nuevo potenciador, el cobicistat, que permite la coformulación tanto con DRV como con ATV. Además de disponer del primer régimen en pastilla única con un IP/p puesto que DRV/c se ha coformulado con tenofovir disoproxil alafenamida/emtricitabina. (TAF/FTC) (Symtuza®).

En cuanto a los inhibidores de la integrasa, disponemos de dos principios activos más. El primero de ellos en desarrollarse fue elvitegravir (que requiere ir potenciado con cobicistat) y que se ha comercializado coformulado con TDF/FTC o TAF/FTC en pastilla única. Este fármaco se comparó con EFV en el estudio GS-US-236-0102 y con ATV/r en el estudio GS-US-236-0103, demostrándose la no inferioridad. (135)(136) A pesar de pertenecer a la familia de los inhibidores de la integrasa, se posiciona como pauta alternativa por su peor perfil de interacciones y menor barrera a la resistencia. El otro nuevo II es bictegravir, un fármaco que no requiere potenciador y con mayor barrera a la resistencia. Está coformulado con TAF/FTC y se ha comparado en el estudio GS-US-380-1489 con DTG coformulado con ABC/3TC y en el estudio GS-US-380-1490 con DTG asociado a FTC/TAF demostrándose en ambos casos la no inferioridad.(137)(138) Se considera en las últimas guías vigentes como pauta preferente.(139).

Respecto a los ITIAN también hay alguna novedad, existe una nueva formulación del tenofovir que es el tenofovir disoproxil alafenamida (TAF) frente al clásico tenofovir disoproxil difumarato (TDF). Ambos se han comparado durante 3 años de seguimiento en los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 demostrando la superioridad y un menor perfil de toxicidad ósea y renal del TAF/FTC(140).

La supervivencia de los pacientes con infección por VIH con buen control virológico se está igualando a la de la población general(141)(142), y puesto que el tratamiento antirretroviral está indicado en todos los casos, los fármacos prescritos se recibirán durante un largo período de años. Por todo ello, actualmente los esfuerzos se enfocan en buscar pautas, que manteniendo los niveles de eficacia actuales, minimicen las toxicidades a largo plazo y si es posible la carga farmacológica.

En este contexto resurgen las biterapias. Éstas ya habían mostrado su eficacia en pautas de simplificación, pero ahora por primera vez una terapia con dos fármacos (lamivudina+dolutegravir) demuestra la no inferioridad como tratamiento de inicio frente a la terapia

estándar. Esta pauta se comparó en los estudios GEMINI con la triple terapia (TDF/FTC+ DTG) mostrándose no inferior. Sin embargo se considera que en los subgrupos de pacientes con linfocitos CD4 < 200 o carga viral > 500.000 cop/ml no hay todavía evidencia suficiente para recomendarla.(143) Así en las guías vigentes, también se incluye como una alternativa a las principales pautas preferentes (139).

Un meta-análisis sobre los estudios realizados desde los comienzos de la terapia antiretroviral hasta el año 2012, mostró que la eficacia global observada en los estudios fue aumentando, pasando de un 43% inicial a un 78% en el año 2012, mientras que las toxicidades que obligaban a interrumpir el tratamiento pasaron de un 14% a solo un 4%. (144) Así pues, el tratamiento antirretroviral de inicio ha evolucionado desde hace 30 años, ganando por un lado en eficacia, y perdiendo por otro en complejidad y toxicidad, mejorando por tanto la supervivencia de las personas que viven con el VIH.



# JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. Justificación

Hoy en día el tratamiento antirretroviral ha demostrado una alta eficacia en el control virológico de la infección VIH asociado a una buena tolerancia clínica y una disminución drástica del riesgo de transmisión. Aun así la epidemia de infección VIH en el mundo no está controlada. Como hemos visto para alcanzar los objetivos de la estrategia propuesta por la OMS 90-90-90 el diagnóstico precoz es fundamental. Para intervenir sobre ello necesitamos saber la situación en la que nos encontramos frente al diagnóstico tardío. Aunque existe mucha información al respecto, en general es heterogénea, en parte por la falta de consenso en la definición de presentación tardía hasta el año 2011 y en parte porque, a pesar de que existen algunos factores de riesgo que son comunes a muchos estudios, otros van a depender de factores locales y de la idiosincrasia propia de la población estudiada.

Por otro lado no hay muchos datos de respuesta virológica, inmunológica y de durabilidad del TAR en PPT y PPEA. Gran parte de la evidencia científica que fundamenta las preferencias por unas u otras pautas de TAR proviene de ensayos clínicos, que si bien son una de las fuentes de mayor calidad científica, se realizan en unas condiciones ideales, que en ocasiones difieren mucho de la vida real sin incluir a estos subgrupos de pacientes, y con seguimientos relativamente cortos en el tiempo. Los estudios de cohortes ofrecen información complementaria, pero la interpretación de los resultados es compleja, los criterios para medir efectividad virológica y durabilidad son muy heterogéneos, y la información no es fácilmente extrapolable a otras poblaciones con factores psicosociales distintos.

En este contexto, nos parece fundamental conocer (aplicando la definición consensuada de PT y PEA) la situación de la población que se atiende en la Unidad de VIH del Hospital 12 de Octubre, los factores de riesgo que determinan en esta población en concreto un diagnóstico tardío y la consecuencias clínicas e inmunoviroológicas en este colectivo. Esto nos permitirá identificar grupos vulnerables y actuar mediante intervenciones específicas dirigidas. Además, consideramos que disponer de una visión concreta acerca de la durabilidad, respuesta virológica e inmunológica de las principales pautas de tratamiento antirretroviral utilizadas en estos pacientes, teniendo en cuenta por tanto, las características propias de nuestra área de atención sanitaria, puede aportar información muy valiosa que nos ayude a

tomar decisiones clínicas optimizadas y adaptadas a nuestro entorno clínico y socioeconómico concreto.

Por último, destacar que previamente a la realización de cualquier intervención es deseable conocer la situación de base para poder realizar el seguimiento adecuado, monitorizar la evolución y evaluar el impacto de las medidas instauradas. En ese aspecto nuestro estudio podría servir como punto de partida.

## 2. Hipótesis

- ♦ La prevalencia de pacientes con presentación tardía y enfermedad avanzada en nuestro medio es elevada, acorde a lo descrito en la literatura científica para otras regiones, a pesar de los métodos de diagnóstico precoz y cribado instaurados.
- ♦ Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico tardío, avanzado y estadio sida, difieren de aquellas que presentan los pacientes diagnosticados con buena situación inmunológica.
- ♦ La presentación tardía, la enfermedad avanzada y la presencia en estadio sida pueden suponer un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo (enfermedades asociadas a sida y eventos no sida) y muerte.
- ♦ La presentación de la infección VIH en estadios avanzados puede condicionar una menor durabilidad de la primera pauta de tratamiento antirretroviral, así como una peor efectividad virológica y respuesta inmunológica. La respuesta en términos de durabilidad, efectividad virológica y respuesta inmunológica puede diferir en estos pacientes según la pauta de TAR de inicio empleada.

## 3. Objetivos

### 3.1. Primarios:

- ♦ Determinar la prevalencia de presentación tardía, enfermedad avanzada y presencia de sida en los pacientes infectados por el VIH en la cohorte del Hospital 12 Octubre durante el periodo 1/1/2004- 31/5/2014.
- ♦ Analizar los factores de riesgo que se relacionan con la presentación tardía, la enfermedad avanzada y la presencia de sida al diagnóstico en la cohorte del Hospital 12 de Octubre.

### 3.2. Secundarios:

- ♦ Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en la cohorte y analizar las diferencias existentes entre los presentadores tardíos, los pacientes con enfermedad avanzada y los pacientes con estadio sida frente a aquellos con buena situación inmunológica al diagnóstico.

- ♦ Estimar la probabilidad de permanecer libre de eventos sida y no sida durante el seguimiento en los pacientes presentadores tardíos, con enfermedad avanzada y sida en comparación con aquellos con buena situación inmunológica al diagnóstico.

- ♦ Estimar la supervivencia durante el seguimiento de los pacientes presentadores tardíos, con enfermedad avanzada y sida en comparación a aquellos con buena situación inmunológica al diagnóstico.

- ♦ Estimar la capacidad predictiva de la presentación tardía, la enfermedad avanzada y la presencia de sida al diagnóstico en la aparición de eventos asociados a sida (EAS) y eventos no sida (ENOS) durante el seguimiento.

- ♦ Establecer los factores predictivos de la aparición de EAS, ENOS y muerte durante el seguimiento

- ♦ Describir y analizar las pautas de tratamiento antirretroviral de inicio preferentes y analizar las diferencias existentes entre los pacientes presentadores tardíos y con enfermedad avanzada respecto aquellos con buena situación inmunológica al diagnóstico.

- ♦ Estudiar la durabilidad de las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral de inicio en los pacientes incluidos en la cohorte, evaluar las diferencias con los presentadores tardíos y analizar los factores predictivos de cambio o interrupción de TAR

- ♦ Evaluar la efectividad virológica y terapéutica de las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral de inicio en vida real y analizar el impacto de la presentación tardía en dicha respuesta y analizar los factores predictivos de fracaso virológico y terapéutico.

- ♦ Evaluar la eficacia inmunológica de las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral de inicio en vida real durante el período de seguimiento y analizar las diferencias existentes en ellas.

# PACIENTES Y MÉTODOS

## 1. Diseño del estudio:

Estudio de análisis retrospectivo en una cohorte prospectiva.

## 2. Pacientes:

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de infección por VIH atendidos en las consultas de la Unidad de VIH del Hospital Universitario 12 de Octubre pertenecientes a la Cohorte de seguimiento de pacientes con infección por VIH del Hospital Universitario 12 de Octubre (VIH-DOC) y que cumplieran los siguientes criterios de elegibilidad:

- Edad mayor o igual a 18 años.
- No haber recibido tratamiento antirretroviral previo (naïve)
- Iniciar el seguimiento entre el 1 de Enero del 2004 y el 31 de Mayo del 2014.

Además, estos pacientes fueron también incluidos en la Cohorte de Adultos de la Red de Sida (CoRIS), una cohorte abierta, prospectiva y multicéntrica que está vinculada al Biobanco de la Red de Investigación en Sida (RIS), con criterios de inclusión similares (salvo la edad que es mayor/igual a 13 años)

## 3. Lugar de realización del estudio

El presente estudio se realizó en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, adscrito a la Universidad Complutense. Se trata de un hospital general de tercer nivel, que atiende a una población de referencia en torno a 450.000 habitantes. Concretamente los pacientes fueron seguidos en la Unidad monográfica de VIH, constituida desde el año 1987 y que actualmente desarrolla un seguimiento activo de unos 2.400 pacientes con infección por VIH.

Las extracciones de muestras de sangre y orina se hicieron en el laboratorio asistencial del Hospital Universitario 12 de Octubre, el estudio inmunológico en el laboratorio de inmunología y el estudio microbiológico para las determinaciones de carga viral de VIH y serologías de otras coinfecciones se llevó a cabo en la Unidad de Virología del Servicio de Microbiología de dicho centro.



## 4 Cronología del estudio. Visitas y seguimiento.

Tras la inclusión en el estudio el paciente mantuvo revisiones en la consulta de la Unidad VIH con valoración clínica y extracción de parámetros analíticos según práctica clínica habitual siendo las visitas cada 6-12 meses hasta la fecha de censura, muerte o pérdida de seguimiento.

Los datos se recogieron de la historia clínica con una periodicidad anual durante todo el estudio por los investigadores de la cohorte.

## 5. Variable primaria y definiciones:

### 5.1 Situación clínico-inmunológica del paciente al inicio del seguimiento:

- ♦ Presentación tardía (PT): definida en aquellos pacientes que presentan al inicio del seguimiento una cifra de linfocitos CD4 menor de 350 cel/mm<sup>3</sup> o una enfermedad definitoria de sida independientemente del número de linfocitos CD4.
- ♦ Presentación con enfermedad avanzada (PEA): definida en aquellos pacientes que presentan al inicio del seguimiento una cifra de linfocitos CD4 menor de 200 cel/mm<sup>3</sup> o una enfermedad definitoria de sida independientemente del número de linfocitos CD4.
- ♦ Presentación en estadio sida: definida en aquellos pacientes que presentan al inicio del seguimiento alguno de los criterios clínicos definitorios de sida de los CDC (1993).(145) (146) (147)(Anexo 1)

## 6. Otras variables recogidas:

### 6.1. Epidemiológicas:

- ♦ Edad al inicio del seguimiento.
- ♦ Sexo (hombre/mujer/transexual)
- ♦ Región de origen: España, Europa Occidental, Europa del Este y Rusia, África subsahariana, Norte de África, Latinoamérica, América del Norte, Asia y Oceanía.

- ♦ Nivel de estudios: sin estudios, primarios (EGB hasta 5º, Primaria completa); secundarios (EGB hasta 8º, BUP, COU, ESO, Bachillerato, Grado FP medio); superiores (Universitarios/Grado FP superior).
- ♦ Modo de transmisión de la infección VIH: vía heterosexual, vía homosexual, uso de drogas por vía intravenosa u otras (tatuajes, accidentes biológicos, transfusiones, etc...)
- ♦ Fecha de inclusión en la cohorte: fecha de la primera visita en la Unidad de VIH tras el diagnóstico de la infección por VIH.

### 6.2 Clínicas:

- ♦ Fin de seguimiento y causa del fin de seguimiento.
- ♦ Estadio de la infección VIH al diagnóstico según la clasificación de los CDC (93).
- ♦ Evento sida: aparición al diagnóstico o durante el seguimiento de una enfermedad asociada a sida (EAS) (CDC 1993) (Anexo 1)
- ♦ Evento no-sida: aparición al diagnóstico o durante el seguimiento de una enfermedad no asociada a sida (ENOS). Estos eventos se definieron tomando como modelo la clasificación que se establece en la CoRIS e incluyen: patología cardiovascular, renal, neuro-psiquiátrica, ósea, metabólica, hepática, neoplásica, neumonía adquirida en comunidad y leishmaniasis. Se detallan las patologías incluidas en el anexo 2.
- ♦ Tiempo de seguimiento: tiempo transcurrido desde la entrada en la cohorte hasta el momento de la pérdida, muerte o el momento de censura.
- ♦ Muerte y causa de muerte.

### 6.3 Tratamiento antirretroviral:

- ♦ Pauta de tratamiento de inicio: está variable se recogió desde tres puntos de vista:
  - Pauta de TAR de inicio.
  - Pauta de TAR de inicio en función del 3er fármaco
  - Pauta de TAR de inicio en función de la familia del 3er fármaco.
- ♦ Fecha de inicio y de interrupción o cambio del TAR de inicio.
- ♦ Motivo de la interrupción o cambio: simplificación, toxicidad, fracaso del tratamiento (viroológico, inmunológico, clínico o aparición de resistencias), abandono por el paciente, embarazo, entrada en ensayo clínico, otras causas, desconocido.

- ♦ Durabilidad del TAR de inicio: tiempo hasta el cambio o interrupción de la pauta inicial de tratamiento antirretroviral.

#### 6.4 Analíticas:

*(Al inicio y durante el seguimiento)*

- ♦ Valores de subpoblaciones linfocitarias CD4 (cel/mm<sup>3</sup>) y porcentaje.
- ♦ Valores de carga viral (ARN) de VIH (cop/ml).
- ♦ Serología VHB: Ac HBs; Ag HBs, Ac HBc.
- ♦ Serologías VHC: Ac VHC
- ♦ Serologías sífilis: prueba treponémica.
- ♦ Intradermoreacción de Mantoux.

### **7. Tamaño muestral:**

Al tratarse del estudio de una población total (los pacientes que inician seguimiento en la Unidad de VIH del Hospital 12 de Octubre en el periodo de tiempo referido) no se realizó un cálculo del tamaño muestral “a priori”, puesto que el estudio incluye a todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en la cohorte.

### **8. Análisis de datos:**

#### 8.1 Presentación tardía, enfermedad avanzada y sida:

Se realizó un análisis descriptivo de la cohorte en general y en función de la presentación tardía, enfermedad avanzada o sida al inicio del seguimiento, comparando las características sociodemográficas/clínicas y analíticas y pautas de tratamiento de los diferentes grupos frente a los pacientes con buena situación inmunoviológica basal.

Las variables cualitativas se expresaron mediante su frecuencia absoluta y relativa. Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y su desviación estándar (DE) o mediante la mediana y el rango intercuartílico. Las tasas de incidencia se estimaron en base al número de eventos por 1.000 personas-año de seguimiento.

Se utilizaron las pruebas de Chi Cuadrado de Pearson o prueba de Fisher para las comparaciones entre variables cualitativas y la prueba t de Student o la prueba paramétrica U

de Mann Whitney para las variables cuantitativas según se ajustaran o no a la normalidad respectivamente.

Para estudiar los factores predictivos de presentación tardía, enfermedad avanzada y sida se realizó una regresión logística univariante y multivariante incluyendo las siguientes variables: sexo, edad (<30, 31-40, >40), origen (español, extranjero), nivel de estudios (sin estudios/primarios, secundarios, superiores y no consta) y vía de transmisión de VIH (HSH, UDVP, HTS, excluyéndose otros por mínima representatividad).

El análisis multivariante se realizó por el método de “pasos hacia atrás.” Se incluyeron las variables en las que la comparación de Odds ratio (OR) mostró una  $p < 0,1$  en el análisis univariante.

Se exploró la existencia de sesgo de confusión entre las variables incluidas en el modelo, encontrándose entre el sexo y la vía de transmisión del VIH. Para controlar dicha confusión se incluyó la variable sexo en el análisis multivariante en el caso de la PT, aunque la comparación de sus OR no fuese significativa ( $p < 0,1$ ) en el análisis univariante.

Se exploró también la existencia de interacciones entre las variables incluidas en el modelo, detectando interacción entre el sexo y el lugar de origen, así como entre el sexo y el nivel de estudios. Se realizó un análisis estratificado por sexo para controlar las interacciones detectadas.

Para evaluar las consecuencias de la presentación tardía, la enfermedad avanzada y la presencia de sida sobre la evolución clínica de los pacientes se realizó un análisis de supervivencia considerando como variables resultado las variables muerte, aparición de enfermedades asociadas a sida (EAS) durante el seguimiento, enfermedades no asociadas a sida (ENOS) durante el seguimiento. En concordancia con el diseño de otros estudios con resultados relevantes en el campo del VIH (como el estudio START) se evaluaron también las variables combinadas EAS/ENOS, EAS/muerte, ENOS/muerte y EAS/ENOS/muerte en el caso de la presentación tardía, y la variable EAS/ENOS en el caso de la enfermedad avanzada y la presencia de sida al inicio.

El análisis se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencias se compararon mediante la prueba de log-rank y en algunos supuestos se realizó también la prueba de Breslow y la prueba de Tarone-Ware.

Se planteó el estudio de los factores predictivos de los eventos EAS/ENOS y muerte desde dos puntos de vista:

1-Por un lado, se planteó estimar la capacidad predictiva de la presentación tardía (dado que es la variable de interés principal en nuestro estudio) de los futuros eventos clínicos durante el seguimiento (ENOS, EAS, ENOS/EAS y muerte)

2-Por otro lado, se trató de definir el modelo predictivo que mejor pronosticase la aparición de dichos eventos clínicos.

Para ello, se realizó un análisis de regresión de Cox con cada uno de los eventos clínicos del estudio, en los que se analizaron como covariables: presentación tardía, sexo, edad, origen, nivel de estudios y vía de transmisión. Se exploró la existencia de interacción y confusión entre las variables.

Para dar respuesta al primero de estos objetivos (capacidad predictiva de la presentación tardía sobre futuros eventos clínicos), se incluyeron en el análisis multivariante la presentación tardía y las variables enumeradas previamente. La edad se constató como variable. Se utilizó el método de regresión “Enter”, en el que todas las variables se incluyen a la vez en el modelo predictivo, con el fin de obtener la estimación de la hazard ratio de la presentación tardía ajustada por las posibles variables de confusión.

Para dar respuesta al segundo objetivo se incluyeron en el análisis multivariante la presentación tardía (por su interés clínico en nuestro estudio) y todas aquellas variables que en el análisis univariante alcanzasen un nivel de significación  $< 0,1$ , así como las que hubiesen mostrado ser factores de confusión o interacción. El método de regresión utilizado fue “por pasos hacia atrás” para conseguir el modelo predictivo más sencillo que estimase la aparición de nuevos eventos.

Para explorar el papel predictivo de la enfermedad avanzada y la presencia de sida en los eventos clínicos ENOS/sida y muerte se realizó un análisis de Cox univariante, debido a que un menor tamaño muestral no permitía realizar el análisis multivariante.

### 8.2 Durabilidad del tratamiento antirretroviral:

Se estudió la durabilidad de las diferentes pautas de TAR de inicio mediante la realización de análisis de supervivencia en función de las diferentes pautas de TAR (pautas preferentes, agrupadas por 3er fármaco y agrupadas por familia del 3er fármaco). En un primer estudio se

consideró evento el cambio del primer TAR (total o parcial) por cualquier motivo durante el seguimiento. Se realizó un segundo análisis considerando evento cualquier cambio o interrupción del TAR de inicio excluyendo la simplificación (considerando aquellos casos en los que todos los fármacos de la pauta se hayan cambiado por dicho motivo). Se excluyeron del análisis los pacientes tratados con DTG (11 pacientes) puesto que se encontraban bajo ensayo clínico y aquellos tratados con RPV (15 pacientes) dado que los criterios de prescripción en paciente naïve de este fármaco están condicionados por la situación virológica del paciente lo que podría suponer un sesgo de confusión en los resultados. Las curvas de supervivencia se compararon mediante la prueba de log-rank.

Para establecer los factores predictores de cambio del primer tratamiento antirretroviral se realizó una regresión de Cox considerando las siguientes variables: sexo, grupo de edad, modo de transmisión, cifra de linfocitos CD4, ser presentador tardío o presentar enfermedad avanzada al inicio del seguimiento, y las pautas de tratamiento de antirretroviral. Se realizaron dos modelos de análisis multivariante incluyendo aquellas variables que presentaran un  $p < 0,1$  en el análisis univariante. En el modelo 1 se incluyó la variable tratamiento antirretroviral en función del 3<sup>er</sup> fármaco, y en el modelo 2 en función de la familia del tercer fármaco utilizado.

### 8.3 Efectividad del tratamiento antirretroviral

La evaluación de la eficacia del tratamiento antirretroviral se exploró desde dos puntos de vista, estableciéndose dos variables objetivo: por un lado el fracaso virológico puro y por otro el fracaso terapéutico que incluía tanto el fracaso virológico “per se” como los cambios de tratamiento, las pérdidas de seguimiento y la muerte. A continuación se exponen los criterios que definen ambas variables.

♦ **Fracaso terapéutico**: se define como cualquiera de las siguientes situaciones tras el inicio del tratamiento antirretroviral:

- Paciente **siempre con CV > 50 cop/ml durante las primeras 24 semanas** tras el inicio del tratamiento. Tiempo hasta el fracaso: 0 meses.
- Paciente que, **tras alcanzar la indetectabilidad** (CV < 50 cop/ml) en cualquier momento del seguimiento (incluidas las primeras 24 semanas), **tiene dos CV > 50 cop/ml consecutivas**. Tiempo hasta el fracaso: meses desde el inicio del TAR hasta la primera CV > 50 cop/ml de las dos consecutivas.

- Muerte o pérdida de seguimiento. Tiempo hasta el fracaso: meses desde el inicio del TAR hasta la muerte o la pérdida de seguimiento.
- Cualquier cambio o interrupción de TAR por causas distintas a la simplificación, el embarazo o entrada en ensayo clínico incluyendo: toxicidad, efecto adverso, fallo de TAR, resistencias o abandono del TAR. Tiempo hasta el fracaso: meses desde el inicio del TAR hasta su cambio o interrupción.

♦ **Fracaso virológico:** se define como cualquiera de las siguientes situaciones tras el inicio del TAR:

- Paciente **siempre con CV > 50 cop/ml durante las primeras 24 semanas** tras el inicio del tratamiento. Tiempo hasta el fracaso: 0 meses.
- Paciente que, **tras alcanzar la indetectabilidad** (CV < 50 cop/ml) en cualquier momento del seguimiento (incluidas las primeras 24 semanas), **tiene dos CV > 50 cop/ml consecutivas**. Tiempo hasta el fracaso: meses desde el inicio del TAR hasta la primera CV > 50 de las dos consecutivas.
- Cambio o interrupción de TAR por fallo de TAR o por resistencias o si en el momento del cambio el paciente tiene CV > 50 cop/ml (considerando los cambios por toxicidad/eventos adversos/otras causas o decisión médica no especificada). En este caso la CV considerada para valorar si se trata de evento debe estar dentro de las 6 semanas previas al cambio o en el momento del cambio, si no hay CV medible en ese período, se darían como datos perdidos. Tiempo hasta el fracaso: meses desde el inicio del TAR hasta su cambio o interrupción.

En ambos supuestos, si se diera más de un criterio simultáneamente en un paciente, el tiempo hasta el fracaso será el menor de los dos.

En estos análisis se excluyeron los pacientes tratados con dolutegravir (DTG) (11 pacientes) puesto que se encontraban bajo ensayo clínico y aquellos tratados con rilpivirina (RPV) (15 pacientes) dado que los criterios de prescripción en paciente naïve de este fármaco están condicionados por la situación virológica del paciente (CV < 100.000 cop/ml) lo que podría suponer un sesgo de confusión en los resultados, así como los pacientes que hubieran iniciado el TAR después del 30/11/2013 (por no disponer de suficiente seguimiento para

evaluar la efectividad). Un paciente fue excluido por disponer solamente de datos de la visita de inicio de TAR.

Además, únicamente en el análisis de fracaso virológico, se excluyeron otros 15 pacientes considerados como “perdidos” puesto que no se disponía del valor de la CV-VIH en el momento (o en el intervalo de 6 semanas antes) del cambio de TAR y no cumplían ninguno de los otros criterios de fracaso virológico.

Se estudió la probabilidad de presentar fracaso terapéutico o fracaso virológico en relación con la pauta de tratamiento antirretroviral recibida al inicio del seguimiento. Para ello se realizaron 3 tipos de análisis de supervivencia estratificando el tratamiento antirretroviral por pautas preferentes (aquellas más utilizadas como pauta de inicio en nuestra cohorte), pautas agrupadas por tercer fármaco (sin tener en cuenta la pareja de análogos de nucleósidos utilizada) y pautas agrupadas por familias farmacológicas (según la familia a la que pertenecía el tercer fármaco). Las curvas de supervivencias se compararon mediante la prueba de log-Rank.

Para establecer los factores de riesgo de fracaso terapéutico y de fracaso virológico se llevó a cabo una regresión de Cox considerando las siguientes variables: sexo, grupo de edad, cifra de linfocitos CD4, ser presentador tardío al inicio del seguimiento, y las pautas de tratamiento de antirretroviral. Se realizaron dos modelos de análisis multivariante incluyendo aquellas variables que presentaran un  $p < 0,1$  en el análisis univariante. En el modelo 1 se incluyó la variable tratamiento antirretroviral en función del 3er fármaco, y en el modelo 2 en función de la familia del tercer fármaco utilizado.

### 8.4 Respuesta inmunológica

La respuesta inmunológica se exploró desde tres escenarios diferentes, teniendo en cuenta el valor de linfocitos CD4 basales y el objetivo de alcanzar unas cifras de linfocitos CD4 dentro del margen de seguridad para evitar enfermedades oportunistas (por encima de 200 cel/mm<sup>3</sup>) o en cifras normales (por encima de 500 cel/mm<sup>3</sup>). Así pues, se establecieron los siguientes tres supuestos, realizándose análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier:



- ♦ Pacientes con valores de **linfocitos CD4 menor de 200 cel/mm<sup>3</sup>** al inicio del tratamiento antirretroviral que alcanzaban valores de **linfocitos CD4 mayor de 200 cel/mm<sup>3</sup>** durante el seguimiento.
- ♦ Pacientes con valores de **linfocitos CD4 menor de 200 cel/mm<sup>3</sup>** al inicio del tratamiento antirretroviral que alcanzaban valores de **linfocitos CD4 mayor de 500 cel/mm<sup>3</sup>** durante el seguimiento
- ♦ Pacientes con valores de **linfocitos CD4 menor de 500 cel/mm<sup>3</sup>** al inicio del tratamiento antirretroviral que alcanzaban valores de **linfocitos CD4 mayor de 500 cel/mm<sup>3</sup>** durante el seguimiento

Para cada uno de estos tres objetivos se comparó la evolución inmunológica en relación con la pauta de tratamiento antirretroviral recibida al inicio del seguimiento. Para ello se realizaron 3 tipos de análisis de supervivencia estratificando el tratamiento antirretroviral por pautas preferentes (aquellas más utilizadas como pauta de inicio en nuestra cohorte), pautas agrupadas por tercer fármaco (sin tener en cuenta la pareja de análogos de nucleósidos utilizada) y pautas agrupadas por familias farmacológicas (según la familia a la que pertenecía el tercer fármaco). Las curvas de supervivencias se compararon mediante la prueba de log-Rank.

Para el análisis de la respuesta inmunológica, de los 439 pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral durante el seguimiento, se excluyeron los pacientes tratados con DTG (11 pacientes) puesto que se encontraban bajo ensayo clínico (dado que no se trataba de práctica clínica habitual) y aquellos tratados con RPV (15 pacientes) dado que los criterios de prescripción en paciente naïve de este fármaco están condicionados por la situación virológica del paciente ( $CV < 100.000$  cop/ml) lo que podría suponer un sesgo de confusión al medir la respuesta inmunológica. De los restantes casos, 13 pacientes no tuvieron ninguna visita posterior al inicio del tratamiento antirretroviral (ni por tanto determinación de linfocitos CD4) y en un paciente no se pudo obtener el valor de linfocitos CD4 basal (por estar recluido en una institución penitenciaria), incluyéndose finalmente 399 pacientes en el análisis final.

Para todos estos análisis se utilizó el programa SPSS versión 23.0 (*IBM SPSS Statistics 23.0. Armonk, NY. IBM Corp.*)

## 8. Consideraciones éticas:

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica de la World Medical Association Declaration of Helsinki, garantizando así el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los proyectos de CoRIS y de la cohorte de seguimiento de pacientes VIH del Hospital 12 de Octubre han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital 12 de Octubre.

Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado de participación en la cohorte de seguimiento de pacientes con infección VIH del Hospital 12 de Octubre (VIH-DOC) y de la cohorte CORIS, autorizando la recogida de datos clínicos y de sus análisis. (Anexo 3 y 4)

## 9. Financiación y logística:

Este trabajo ha sido parcialmente financiado en una convocatoria de “Ayudas para el desarrollo de Proyectos de Investigación dirigidos a la Innovación, Desarrollo y Mejora de los Resultados en Salud” del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) con patrocinio de Amgen, S.A.

Tanto la doctoranda como el resto del equipo de investigación son miembros de la Red Española de Investigación en Sida (RETIC-RIS), con participación (entre otros) en el programa 1 (Investigación clínico-epidemiológica basada en cohortes de pacientes adultos con infección VIH (CoRIS) y el presente proyecto se incluye en dicho programa.

Para el análisis de datos se contó con la colaboración de una estadística con experiencia en el campo de la investigación clínica y concretamente en el campo de la infección por VIH.



# RESULTADOS

## PARTE I. PRESENTADORES TARDÍOS, ENFERMEDAD AVANZADA Y SIDA

### 1. Características generales de la cohorte

Se incluyeron 499 pacientes durante el período de seguimiento del 1/1/2004 al 31/5/2014, con un total de 2.299,51 personas-año de seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 52,2 meses (RIC 17,9-88,5).

El 82,2% (n= 410) de los pacientes continuó el seguimiento hasta el final del estudio, del resto un 5% (n=25) se trasladaron de centro, un 2,8 % fallecieron (n=14) y un 10% (n= 50) fueron pérdidas de seguimiento.

#### 1.1 Características sociodemográficas

La mediana de edad de los pacientes fue de 34,7 años (RIC 28,6-43,3). Un 81,8% (n= 408) eran varones, mientras que el 18,2% (n= 91) restante eran mujeres. Un 0,6% (n=3) se definieron como transexuales.

El 62,1% (n=310) de los pacientes eran de origen español. Dentro del 37,9% (n=189) restante de pacientes extranjeros, el origen latinoamericano fue el más frecuente (30%; n=149), seguido a mucha distancia del origen subsahariano (3,2%; n=16) y de pacientes provenientes de Europa occidental (2%; n=10). De forma anecdótica un 2,2% (n= 11) de los pacientes eran originarios de otras regiones menos prevalentes (Europa del Este, Rusia, Asia y América del Norte).

En un 30% (n=152) de los pacientes incluidos no se conocía el grado de formación académica. De los 347 pacientes en los que sí se obtuvo el nivel de estudios, la mayoría tenían estudios secundarios: el 32,9% (n=114) secundaria obligatoria completa, el 34,9% (n= 121) bachillerato completo, un 9,8% (n=34) tenían estudios primarios, un 18,4% (n=64) tenía estudios superiores (Universidad/Grado superior) y sólo el 4 % (n=14) no tenían estudios. (tabla 1)

### 1.2 Características clínicas/epidemiológicas

#### a) Vía de adquisición de la infección VIH

En el 90,1% de los pacientes de nuestra cohorte la transmisión de la infección VIH se debió a contagio por vía sexual: en un 51,7% (n=246) de los casos a través de relaciones de hombres que tienen sexo con hombres y en un 38,4% (n= 183) por relaciones heterosexuales de riesgo. La transmisión por vía parenteral fue menos frecuente apareciendo en un 8,8% (n= 42) de los casos debido al uso de drogas por vía intravenosa. De forma anecdótica se observaron otras causas (tatuajes, transfusiones...) en un 1,1% (n= 5) de los pacientes. En 23 casos (4,6%) no se pudo conocer la vía de contagio. (tabla 3)

#### b) Estadio clínico de la infección VIH según la clasificación de los CDC (93)

Un 74% de los pacientes (n=370) se encontraban asintomáticos en el momento de la inclusión en la cohorte (estadio A), mientras que un 14,8% (n=74) de los pacientes presentaban un estadio B y hasta un 11% (n=55) se incluyeron con un diagnóstico establecido de sida.

Durante el seguimiento un 5,8% de los pacientes empeora clínicamente, cambiando por tanto de estadio (un 1,8% de los casos pasan del estadio A al B, y el 4% restante del estadio A o B al C).

Un 2,6% de los pacientes (n=13) presentaron un cuadro compatible con primoinfección al inicio del seguimiento. (tabla 2)

#### c) Situación inmunoviológica:

La mediana de CV-VIH al inicio del seguimiento fue de 61.021 cop/ml (RIC 12.706,5-185.877,5) y la mediana de linfocitos CD4 basales de 363 cel/mm (RIC 164-535).

Cabe destacar que el 38,4% (n=303) de los pacientes presentaba una CV-VIH >100.000 cop/ml y tan sólo el 29,3% (n= 146) presentó una situación inmunológica normal con más de 500 linfocitos T CD4, existiendo hasta un 16% (n= 80) de pacientes que comenzaron el seguimiento con cifras por debajo de 100 linfocitos T CD4. (tabla 3)

### d) Coinfecciones:

Un 4% (n=19) de los pacientes presentó hepatitis B activa (AgHBs positivo) al inicio del seguimiento, frente a un 54,9% (n=168) que presentaba inmunidad frente al virus de la hepatitis B (AcHBs positivo).

El 12,5% (n=62) de los pacientes presentó serología positiva para VHC y el 23% (n=115) presentó serología de lúes positiva en la primera determinación realizada.

El mantoux fue positivo en el 12,6% (n=50) de los pacientes a los que se les realizó dicha prueba (n=433). (tabla 4)

Tabla 3. Características basales de los pacientes de la cohorte VIH-DOC

<b>Sexo (n/%)</b>	Varón	408 (81,8)
	Mujer	91 (8,2)
<b>Edad (mediana/RIC)</b>		34,7 años (28,6-43,3)
<b>Vía de transmisión (n/%)</b>	Homosexual	246 (51,7)
	Heterosexual	183(38,4)
	UDVP	42(8,8)
	Otros	5(1,1)
	No conocida	23(4,6)
<b>Lugar de origen (n/%)</b>	Español	310(62,1)
	Inmigrante	189(37,9)
	Latinoamerica	149(30)
	África subsahariana	16(3,2)
	Europa Occidental	10(2)
	Otros	11(2,2)
<b>Nivel de estudios (n/%)</b>	Sin estudios*	14(4)
	Primarios*	34(9,8)
	Secundarios*	114(32,9)
	Bachillerato*	121(34,9)
	Universitarios*	64(18,4)
	No conocido	152(-)
<b>Estadio CDC (n/%)</b>	A	370 (74,1)
	B	74 (14,8)
	C	55 (11)
<b>CV-VIH basal (cop/ml) (mediana/RIC)</b>		61.021 (12.706,5- 85.877,5)
<b>CV-VIH basal (cop/ml) (n/%)</b>	CV< 100.000	303 (61)
	CV > 100.000	189 (38,4)
<b>CD4 basales (cel/mm3) (mediana/RIC)</b>		363 (164-535)
<b>CD4 basales (cel/mm3) (n/%)</b>	<200	146 (29,3)
	200-350	91 (18,2)
	350-500	116 (23,2)
	>500	146 (29,3)
<b>Recibe TAR (n/%)</b>	SI	439 (88)
	NO	60 (12)

Tabla 4. Prevalencia de coinfección por virus B, C, sífilis y tuberculosis latente

		N	%*
<b>AgHBs</b>	Positivo	19	4,0
	Negativo	455	96,0
	No conocido	25	-
<b>AcHBs</b>	Positivo	168	54,9
	Negativo	138	45,1
	No conocido	193	-
<b>AcHBc</b>	Positivo	151	32,1
	Negativo	320	67,9
	No conocido	28	-
<b>Ac VHC</b>	Positivo	62	12,5
	Negativo	438	87,5
	No conocido	1	-
<b>Sífilis</b>	Positivo	115	23
	Negativo	381	77
	No conocido	3	-
<b>Mantoux</b>	Positivo	50	11,5
	Negativo	383	88,5
	No conocido	66	-

\*% calculados sobre los datos conocidos. AcVHC: anticuerpo frente al virus C. AcHBs: anticuerpo frente al Ag de superficie del virus hepatitis B. AgHBs: Antígeno de superficie frente al virus VHB. AcHBc: anticuerpo frente al antígeno core del virus C.

#### e) Enfermedades asociadas a sida (EAS)

El 15,2% (n=76) de los pacientes presentó alguna EAS a lo largo del seguimiento, siendo en el 11% (n=55) de los pacientes al inicio del seguimiento y en un 4,2% (n=21) posteriormente, presentando por tanto en estos casos progresión a estadio sida.

La mayoría de los pacientes (76,3%; n=58) presentaron una única EAS, aunque hasta en un 17,1% (n=13) y un 6,5% (n=5) de los casos, un mismo paciente presentó dos, tres o más EAS, respectivamente.

Se registraron por tanto 105 EAS en 76 pacientes, siendo las más frecuentes la tuberculosis en un 22,9% (n=24) de los casos y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en un 21% de los casos (n=22), seguido de la candidiasis esofágica en un 16,2% (n=17). (tabla 5)



Tabla 5. Enfermedades definitorias de sida

	Anterior/inicio*		Posterior*		Total	
	N	%	N	%	N	%
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	19	18,1	3	2,9	22	21,0
Candidiasis esofágica	13	12,4	4	3,8	17	16,2
Tuberculosis	13	12,4	11	10,5	24	22,9
-Tuberculosis pulmonar	6	5,7	8	7,6	14	13,3
-Tuberculosis extrapulmonar/diseminada	7	6,7	3	2,9	10	9,5
Sarcoma de Kaposi	5	4,8	3	2,9	8	7,6
Síndrome caquético por VIH	6	5,7	0	0,0	6	5,7
Linfoma no Hodgkin	2	1,9	2	1,9	4	3,8
Encefalopatía por VIH	3	2,9	1	1,0	4	3,8
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	1,0	2	1,9	3	2,9
Herpes simple mucocutáneo crónico	1	1,0	1	1,0	2	1,9
Criptosporidiosis con diarrea >1 mes	2	1,9	0	0,0	2	1,9
Enfermedad por citomegalovirus	2	1,9	0	0,0	2	1,9
Retinitis por citomegalovirus	1	1,0	1	1,0	2	1,9
Toxoplasmosis cerebral	2	1,9	0	0,0	2	1,9
Neumonía bacteriana recurrente	2	1,9	0	0,0	2	1,9
Criptococosis extrapulmonar	1	1,0	0	0,0	1	1,0
Herpes simple bronquial, pulmonar o esofágico	0	0,0	1	1,0	1	1,0
Complejo <i>Micobacterium Avium</i> o <i>M. Kansaii</i> .	0	0,0	1	1,0	1	1,0
<i>Mycobacterium</i> de otras especies extrapulmonar	0	0,0	1	1,0	1	1,0
Septicemia por salmonella	1	1,0	0	0,0	1	1,0
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>70,5</b>	<b>31</b>	<b>29,5</b>	<b>105</b>	<b>100,0</b>

\* Según el momento de inicio del seguimiento

#### f) Enfermedades No asociadas a sida (ENOS)

El 22,2% (n=111) de los pacientes presentó alguna ENOS, (figura 8) de ellos en el 33% (n=37) de los casos el evento ocurrió antes de iniciar el seguimiento en la cohorte o en el primer mes de este, y en el 66% restante (n=74) se desarrolló durante el seguimiento. (figura 9) Así pues un 14,8% del global de pacientes incluidos en la cohorte, presentaron alguna ENOS durante el seguimiento. (Figura 8 y 9)

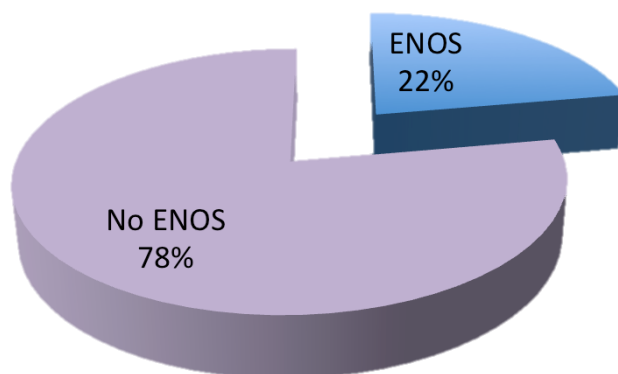


Figura 8. Prevalencia de ENOS

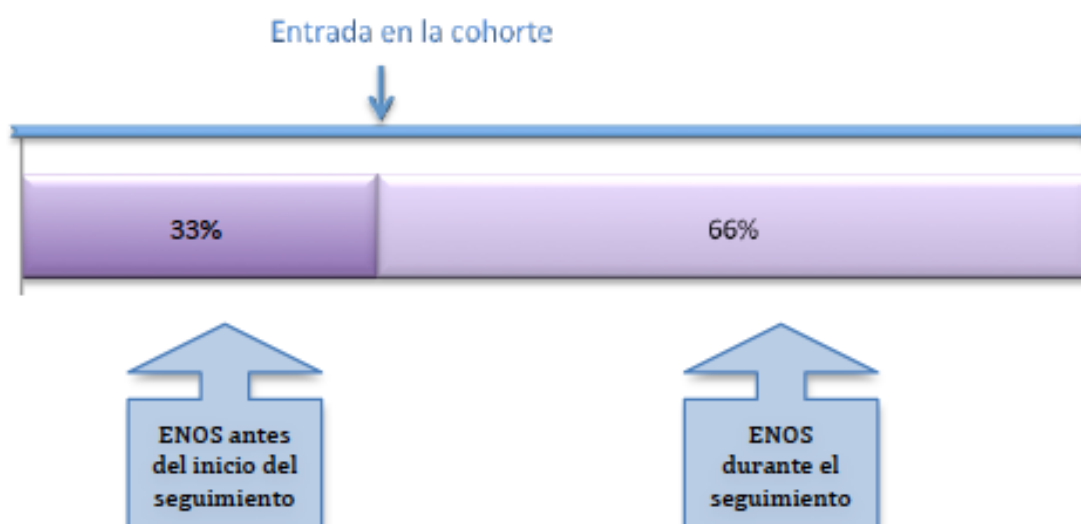
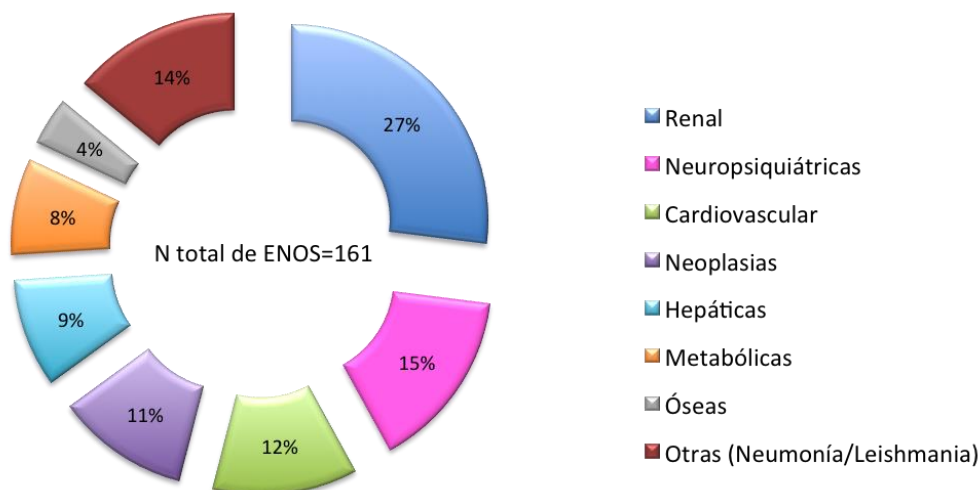


Figura 9. Distribución temporal de ENOS

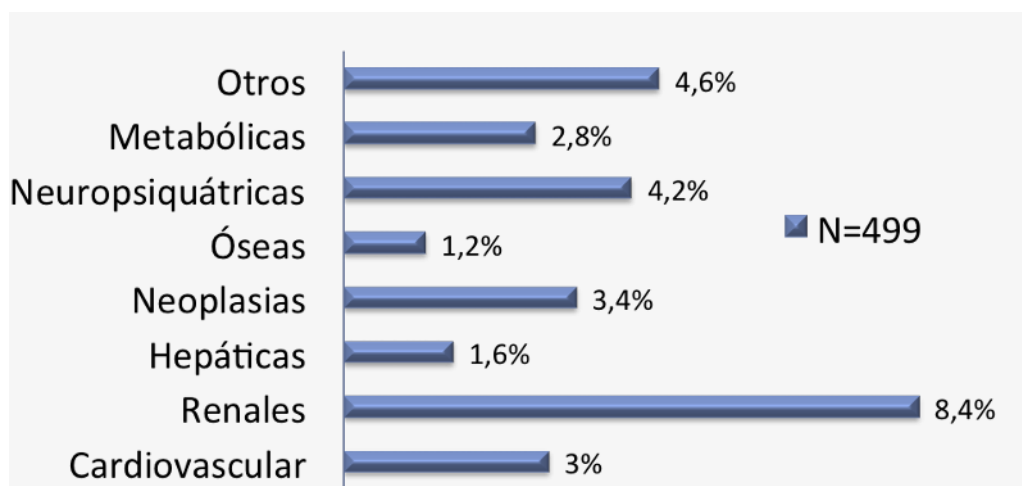
En total se registraron 161 ENOS en los 111 pacientes que las presentaron. El 65% (n=72) de los individuos presentó una única ENOS, mientras que un 30% (n=31) sufrieron 2 ENOS diferentes y el 7% (n=8) restante presentó 3 o más ENOS a lo largo del seguimiento.

De las 161 ENOS registradas, las enfermedades renales fueron las más frecuentes suponiendo un 27% (n=43) del total, seguidas de las enfermedades neuropsiquiátricas en un 15% (N=25) de los casos, las cardiovasculares en un 12% (n=19), y otros eventos (neumonía/leishmaniasis) en un 14% (n=23) de los casos. (Figura 10)



**Figura 10. Distribución de ENOS por categorías de enfermedades**

Por otro lado, si analizamos la prevalencia de las diferentes ENOS respecto al global de pacientes de la cohorte (n=499) observamos que un 8,4% (n=42) de los pacientes sufrieron eventos renales, seguido de un 4,2% (n= 21) que sufrieron eventos neuropsiquiátricos, un 3% (n=15) eventos cardiovasculares y un 4,6 % (n=23) otros eventos (neumonía/leishmaniasis). (figura 11).



**Figura 11. Prevalencia de ENOS por categorías de enfermedades sobre el total de pacientes de la cohorte**

En la tabla 6 se detallan los distintos diagnósticos registrados y en la tabla 7 las tasas de incidencia de las diferentes ENOS.

Tabla 6. Descripción de las ENOS

		Anterior/inicio* (N= 62)		Posterior* (N= 99)		Total (N= 161)	
		N	%	N	%	N	%
<b>Cardiovasculares</b>	Infarto agudo de miocardio	1	1,6	3	3,0	4	2,5
	Angina cardíaca	1	1,6	0	0,0	1	0,6
	Muerte de etiología coronaria	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Enfermedad coronaria asintomática	1	1,6	2	2,0	3	1,9
	Accidente cerebral isquémico transitorio	0	0,0	1	1,0	1	0,6
	Déficit cerebral isquémico reversible	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ictus establecido	2	3,2	3	3,0	5	3,1
	Enf. cerebrovascular asintomática	0	0,0	2	2,0	2	1,2
	Enf.arterial periférica	0	0,0	3	3,0	3	1,9
	Insuficiencia cardíaca	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Hipertensión pulmonar primaria	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Endocarditis	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Renales</b>	Insuficiencia renal aguda	0	0,0	4	4,0	4	2,5
	Enfermedad renal crónica	8	13	28	28,3	36	22,4
	Tubulopatías/Sd Fanconi	1	1,6	0	0,0	1	0,6
	Nefrolitiasis sintomática	0	0,0	2	2,0	2	1,2
	Hemodiálisis/diálisis peritoneal	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Trasplante renal	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Hepáticas</b>	Cirrosis	1	1,6	7	7,1	8	5,0
	Ascitis	1	1,6	2	2,0	3	1,9
	Hemorragia digestiva por varices	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Encefalopatía hepática	0	0,0	2	2,0	2	1,2
	Trasplante hepático	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Hepatocarcinoma	0	0,0	1	1,0	1	0,6
<b>Neoplasias</b>	Neoplasias	10	16,1	7	7,1	17	10,6
<b>Óseas</b>	Fractura vertebral	1	1,6	0	0,0	1	0,6
	Fractura no vertebral	3	4,8	1	1,0	4	2,5
	Necrosis avascular ósea	1	1,6	0	0,0	1	0,6
<b>Neuropsiquiátricas</b>	Depresión	6	9,6	9	9,1	15	9,3
	Intento de suicidio	2	3,2	1	1,0	3	1,9
	Psicosis	5	8,1	2	2,0	7	4,3
<b>Metabólicas</b>	Diabetes Mellitus	10	16,1	4	4,0	14	8,7
	Acidosis láctica	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Otros eventos</b>	Neumonía (no P.jirovecii)	7	11,3	15	15,2	22	13,7
	Leishmaniasis	1	1,6	0	0,0	1	0,6
<b>TOTAL</b>		<b>62</b>	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>100</b>	<b>161</b>	<b>100</b>

\*Según el momento de inicio del seguimiento.//En este análisis las ENOS pertenecientes a la misma categoría que se presentaban en el mismo paciente se han contabilizado sólo como una, mientras que las ENOS de diferente categoría que se presentaban en el mismo paciente se han contabilizado por separado.

Tabla 7. Tasa de incidencia de ENOS

	N	Tasa incidencia (1000-personas-año)*
Cardiovasculares	19	8,26
Renales	43	18,7
Hepáticas	14	6,1
Neoplasias	17	7,4
Óseas	6	2,6
Neuropsiquiátricas	25	10,87
Metabólicas	14	6,08
Otras	23	10
<b>Total</b>	<b>161</b>	<b>70</b>

\*2.299,51 personas-año de seguimiento

#### g. Mortalidad

Se registraron 14 muertes a lo largo del seguimiento, lo que supone una tasa de mortalidad de 6,08 por 1.000 personas-año de seguimiento. En 4 pacientes no se pudo conocer la etiología. En la tabla 8 se exponen las causas de mortalidad del resto de los casos.

Tabla 8. Causas de mortalidad en la cohorte

	Causas fundamentales	Otras patologías asociadas
<b>Paciente 1</b>	Neumonía adquirida en la comunidad	
<b>Paciente 2</b>	Insuficiencia respiratoria aguda.	Enf. Pulmonar obstructiva grave.
<b>Paciente 3</b>	Neumonía intersticial bilateral	
<b>Paciente 4</b>	Sobredosis de tóxicos.	Síndrome de Laurence-Mond-Biedl.
<b>Paciente 5</b>	Neumonía	
<b>Paciente 6</b>	Insuficiencia respiratoria aguda	Sarcoma de Kaposi.
<b>Paciente 7</b>	Cirrosis alcohólica. Insuficiencia renal aguda	
<b>Paciente 8</b>	Carcinoma pulmonar neuroendocrino estadio IV	
<b>Paciente 9</b>	Perforación abdominal	Mielopatía por VIH. Neumonía
<b>Paciente 10</b>	Ruptura aneurisma	
<b>Paciente 11</b>	Desconocida	
<b>Paciente 12</b>	Desconocida	
<b>Paciente 13</b>	Desconocida	
<b>Paciente 14</b>	Desconocida	

## 2. Prevalencia de presentación tardía, enfermedad avanzada y sida:

La prevalencia de pacientes con presentación tardía al inicio del seguimiento ( $CD4 < 350$  o/y enfermedad definitoria de sida) fue del 48% ( $n = 240$ ; IC95% 43,6-52,6).

La prevalencia de pacientes que presentaron enfermedad avanzada al inicio del seguimiento ( $CD4 < 200$  o/y enfermedad definitoria de sida) fue del 30,5% ( $n = 152$ ; IC 95% 26,5-34,7).

Un 11% ( $n = 55$ ; IC 95% 8,4-14,1) de los pacientes presentaba alguna enfermedad definitoria de sida al inicio del seguimiento. (figura 12)

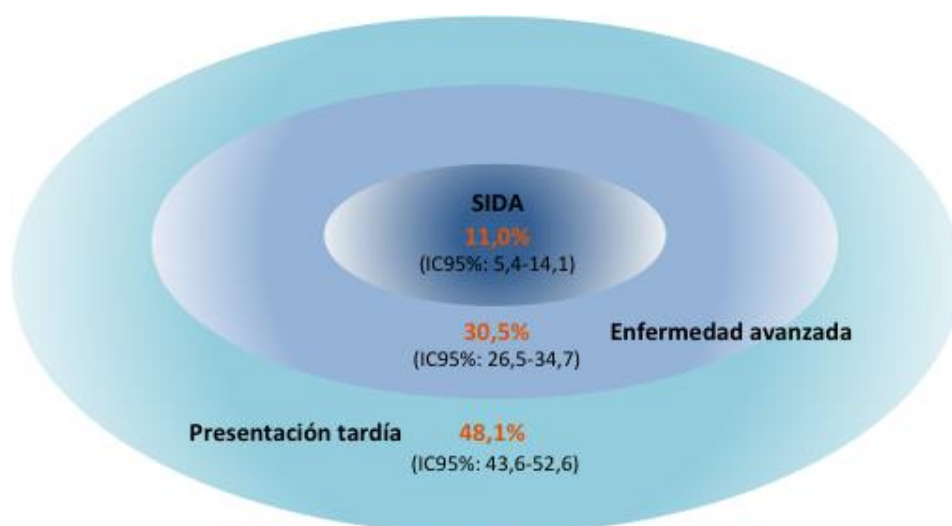


Figura 12. Prevalencia de presentación tardía, enfermedad avanzada y sida

En la tabla 9 se refleja la situación inmunológica y clínica al inicio del seguimiento.

Tabla 9. Situación inmunológica y clínica al inicio del seguimiento

		SIDA		
		Si	No	Total
Valor de linfocitos CD4	>350	3	259	262
	200-350	3	88	91
	<200	49	97	146
	Total	55	444	499

En el grupo de PPT un 21,6% de los pacientes ( $n=52$ ) tenían sida al diagnóstico, mientras que el grupo de los pacientes con PEA ascendía al 32,2% ( $n=49$ ). (figura 13)

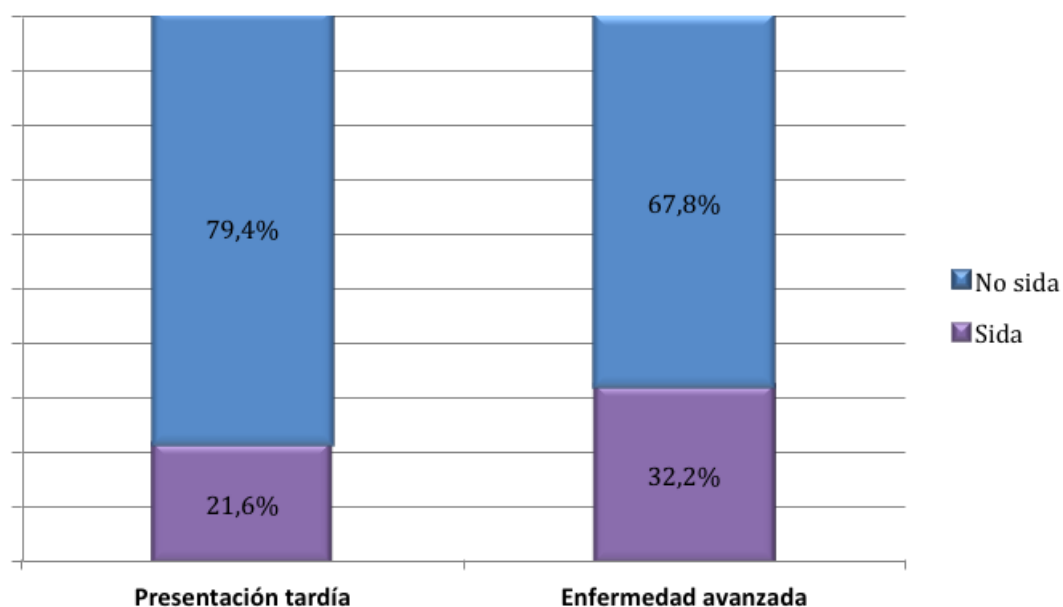


Figura 13. Proporción de sida en PT y PEA

### 3. Presentación tardía

#### 3.1 Características basales de los pacientes presentadores tardíos (PPT)

En la tabla 10 se muestran las diferencias respecto a las variables estudiadas entre los pacientes con diagnóstico tardío y aquellos que no lo presentan.

En el grupo de PPT la mediana de edad fue mayor respecto a los pacientes No presentadores tardíos (PNPT) (36,4 vs 33,1;  $p=0,002$ ), sin embargo, no se encontraron diferencias en relación al sexo entre ambos grupos. El porcentaje de extranjeros fue mayor en los PPT (45,4% vs 30,9%;  $p=0,001$ ), así como el porcentaje de pacientes que adquirieron la infección por vía heterosexual (48,7% vs 29%;  $p<0,001$ ), siendo, por el contrario, la vía de transmisión HSH más frecuente en los PNPT (61,7% vs 40,8%;  $p<0,001$ ), y no existiendo diferencias en cuanto a la adquisición por uso de drogas por vía intravenosa.

La distribución de los distintos niveles educativos fue diferente en ambos grupos, siendo en los PPT mayor el porcentaje de pacientes con estudios secundarios (38,6% vs 27,3%) y menor el porcentaje de pacientes con estudios superiores. (46,8% vs 59,7%)  $p=0,027$ .

## RESULTADOS

La CV basal en el grupo de PPT fue mayor que en el grupo de PNPT, y los PPT se diagnosticaron con más frecuencia en estadio B y C de los CDC. Además, los PPT recibieron tratamiento antirretroviral con más frecuencia que aquellos que no lo eran (el 98,8% vs 78%;  $p < 0,001$ ) pero no se objetivaron diferencias significativas entre la familia del tercer fármaco empleado en ambos grupos.



Tabla 10. Características diferenciales de los presentadores tardíos

		No Presentador tardío (N= 259)		Presentadores tardíos (N= 240)		p
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	214	82,6	194	80,8	0,643
	Mujer	45	17,4	46	19,2	
Edad(mediana/RIC)		33,1(27,4-40,4)		36,4 (30,3-44,7)		0,002
Origen	Español	179	69,1	131	54,6	0,001
	Extranjero	80	30,9	109	45,4	
Estudios	Sin estudios	4	2,3	10	5,8	0,027
	Primarios	19	10,8	15	8,8	
	Secundarios	48	27,3	66	38,6	
	Superiores	105	59,7	80	46,8	
Vía de transmisión	UDVP	21	8,5	21	9,2	0,872
	HSH/bisexual	153	61,7	93	40,8	< 0,001
	HTS	72	29,0	111	48,7	< 0,001
	Otros*	2	0,8	3	1,3	0,674
Estadio CDC	A	243	93,8	127	52,9	< 0,001
	B	16	6,2	58	24,2	
	C	0	0,0	55	22,9	
Cambio de estadio CDC	No	245	94,6	225	93,8	0,706
	Sí	14	5,4	15	6,3	
	De A a B	7	2,7	2	0,8	0,087
	De A a C	6	2,3	7	2,9	
	De B a C	1	0,4	6	2,5	
CV basal (cop/ml)	CV < 100.000	193	75,7	110	46,4	< 0,001
	CV ≥100.000	62	24,3	127	53,6	
CV basal (cop/ml) (mediana/RIC)		30.000 (5.500-98.000)		120.000 (42.000-410.000)		<0,001
CD4(cel/mm3) (mediana/RIC)		527 (434-723)		156,5 (70-274)		<0,001
Recibe TAR	No	57	22,0	3	1,3	<0,001
	Sí	202	78,0	237	98,8	
Tercer fármaco	ITINN	101	50,0	107	45,1	0,56
	IP	73	36,1	101	42,6	
	II	18	8,9	20	8,4	
	Otros	10	5,0	9	3,8	

CV: carga viral; CD4: linfocitos T CD4, UDVP: usuario de drogas por vía parenteral. ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa No análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa, II: inhibidores de la integrasa, TAR: tratamiento antirretroviral.

\*Tatuajes, transfusiones., etc...

### 3.2 Enfermedades asociadas a sida (EAS)

El 28,8 % (n= 69) de los PPT presentaron alguna EAS (antes, al inicio o durante al seguimiento) frente al 2.7% (n=7) de los PNPT ( $p<0,001$ ). En la tabla 11 se puede ver el número de EAS presentadas de forma concomitante por cada paciente y en la tabla 12 un desglose del tipo de enfermedades diagnosticadas.

**Tabla 11. Distribución de las EAS por paciente**

Nº de EAS por paciente	No presentador tardío (N= 259)		Presentador tardío (N= 240)	
	N	%	N	%
Ninguna	252	97,3	171	71,3
1	6	2,3	52	21,7
2	1	0,4	12	5,0
>= 3	0	0,0	5	2,1

$P<0,001$

En el grupo de los PPT 55 de los 69 (79,7%) casos de sida se dieron al inicio o antes de la inclusión en el seguimiento, mientras que 14 (20,3%) casos se presentaron durante el seguimiento. En el grupo de los PNPT todos los casos (por definición) se presentaron posteriormente al inicio del seguimiento.

Así, respecto a los pacientes que progresan a estadio sida durante el seguimiento (es decir, excluyendo aquellos que ya presentaban alguna EAS al inicio del seguimiento o antes de iniciar el mismo) también se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, observándose 7 casos de 259 PNPT (2,7%), frente a 14 casos entre los 185 PPT (7,6%) que no presentaban sida al inicio;  $p=0,022$ . Esto se refleja desde otro punto de vista en la tabla 13.

Tabla 12. Distribución de las EAS según PT

Tipos de EAS	No presentador tardío	Presentador tardío		
	Progresión a sida	Sida al inicio	Progresión a sida	Total
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1	19	2	21
Candidiasis esofágica	2	13	2	15
Tuberculosis	3	13	8	21
Tuberculosis pulmonar	3	6	5	11
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada	0	7	3	10
Sarcoma de Kaposi	1	5	2	7
Síndrome caquético por VIH	0	6	0	6
Encefalopatía por VIH	0	3	1	4
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	0	1	2	3
Linfoma no Hodgkin	1	2	1	3
Criptosporidiosis con diarrea >1 mes	0	2	0	2
Enfermedad por citomegalovirus	0	2	0	2
Herpes simple mucocutáneo crónico	0	1	1	2
Neumonía bacteriana recurrente	0	2	0	2
Retinitis por citomegalovirus	0	1	1	2
Toxoplasmosis cerebral	0	2	0	2
Complejo <i>Micobacterium Avium</i> ó <i>M. Kansaii</i> .	0	0	1	1
Criptococosis extrapulmonar	0	1	0	1
Herpes simple bronquial, pulmonar o esofágico	0	0	1	1
Mycobacterium de otras especies, extrapulmonar	0	0	1	1
Septicemia por <i>salmonella</i>	0	1	0	1
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>74</b>	<b>23</b>	<b>97</b>

Tabla 13. Progresión a sida

Momento de aparición de primera EAS	No Presentador Tardío (N= 259)		Presentador tardío (N= 240)	
	N	%	N	%
Anterior/Inicio	0	0	55	22,9
Posterior	7	2,7	14	5,8
No sida	252	97,3	171	71,3

p< 0.001

Al tener en cuenta todos los nuevos eventos sida aparecidos durante el seguimiento, sin excluir los que se presentaban en pacientes que ya habían tenido sida previamente, observamos que hubo 20 (8,3%) nuevos casos de sida en el grupo de los PPT, frente a 7 casos (2,7%) en el grupo de los PNPT (p=0,009). (Tabla 14)

Tabla 14. Pacientes con EAS durante el seguimiento

EAS durante el seguimiento	No Presentador Tardío (N= 259)		Presentador tardío (N= 240)	
	N	%	N	%
No	252	97,3	220	91,7
Si	7	2,7	20	8,3

p=0,0009 \*Sin excluir los pacientes que tenían sida al inicio del seguimiento.

### 3.3 Enfermedades No asociadas a sida (ENOS)

El 27,9 % (n= 67) de los PPT desarrollaron alguna ENOS (antes/al inicio o durante al seguimiento) frente al 17% (n=44) de los PNPT (p<0,004). En la tabla 15 se puede ver el número de ENOS presentadas de forma concomitante y en la tabla 16 un desglose del tipo de enfermedades diagnosticadas en los PPT y PNPT.

Tabla 15. Distribución de las ENOS por paciente

Nº de ENOS	No Presentador Tardío (N= 259)		Presentador tardío (N= 240)	
	N	%	N	%
Ninguna	215	83	173	72,1
1	32	12,4	40	16,7
2	9	3,5	22	9,2
>= 3	3	1,2	5	2,1

p= 0,014

Tabla 16. Distribución de las ENOS según momento de aparición de PNPT y PT

Tipos de ENOS	No presentador tardío		Presentador tardío	
	Anterior/Inicio	Posterior	Anterior/inicio	Posterior
Cardiovasculares	0	5	4	6
Renales	0	12	8	22
Hepáticas	0	4	1	3
Neoplasias	4	1	6	6
Óseas	2	0	3	1
Neuropsiquiátricas	7	7	3	4
Metabólicas	4	1	6	3
Otros eventos	0	7	8	8
Total ENOS	17	37	39	53

En el grupo de PT, en 23 de los 67 (34%) pacientes que presentaban alguna ENOS, esta tuvo lugar al inicio o antes de la inclusión en el seguimiento, mientras que en los 44 pacientes

restantes (66%) se desarrolló durante el seguimiento. En el grupo de los PNPT de los 44 pacientes que presentaban alguna ENOS, 14 pacientes (32%) la tenían al inicio o antes de la inclusión en la cohorte mientras que 30 pacientes (68%) la desarrollaron durante el seguimiento. (Tabla 17)

Tabla 17. ENOS durante el seguimiento

Momento de aparición de primera ENOS	No Presentador Tardío (N= 259)		Presentador tardío (N= 240)	
	N	%	N	%
Anterior/Inicio*	14	5,4	23	9,6
Posterior	30	11,6	44	18,3
No ENOS	215	83	173	72,1

p=0,003 \* A la entrada en la cohorte (incluyendo el primer mes de seguimiento)

Así, respecto a los pacientes asintomáticos al inicio del seguimiento que evolucionaron a presentar alguna ENOS posteriormente (excluyendo, por tanto, a aquellos que ya presentaban alguna ENOS al inicio o anterior a la inclusión) también se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con 30 casos de 245 PNPT (12,2%), frente a 44 casos sobre 217 PPT (20,6%); p=0,022.

Al evaluar la aparición de ENOS en ambos grupos, independientemente de si los pacientes ya habían sufrido alguna enfermedad ENOS previamente, se constató que el 22,9% de los PPT presentó alguna nueva ENOS durante el seguimiento, frente a sólo el 12,4% de los PNPT, siendo estas diferencias significativas (p=0,002). (Tabla 18)

Tabla 18. ENOS durante el seguimiento

ENOS durante el seguimiento	No Presentador Tardío (N= 259)		Presentador tardío (N= 240)	
	N	%	N	%
No	227	87,6	185	77,1
Si	32	12,4	55	22,9

p=0,002 \* Sin excluir los pacientes que ya tuvieron alguna ENOS al inicio del seguimiento.

### 3.4. Coinfecciones:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a otras variables estudiadas como la coinfección por VHB, VHC o sífilis. (tabla 19)

Tabla 19. Distribución de las coinfecciones según la PT

		No presentador tardío		Presentador tardío		p
		N	%	N	%	
AgHBs	Positivo	11	4,5	8	3,5	0,645
	Negativo	234	95,5	221	96,5	
AcHBs	Positivo	105	59,7	63	48,5	0,063
	Negativo	71	40,3	67	51,5	
AcHBc	Positivo	81	33,2	70	30,8	0,062
	Negativo	163	66,8	157	69,2	
AgHBe	Positivo	14	56,0	13	54,2	1,000
	Negativo	11	44,0	11	45,8	
VHC	Positivo	28	11,8	32	14,3	0,489
	Negativo	209	88,2	191	85,7	
Sífilis	Positivo	61	27,5	41	19,7	0,069
	Negativo	161	72,5	167	80,3	

### 3. 5. Factores predictores de presentación tardía:

En el análisis multivariante por regresión logística de los factores predictores de presentación tardía se demostró que ser mayor de 40 años (OR: 2,7; IC 95%: 1,6-4,4), tener origen extranjero (OR: 2,2; IC95%:1,4-3,3) y haber adquirido la infección VIH por vía heterosexual (OR: 2,9; IC 95%:1,8- 4,8) eran factores de riesgo para el diagnóstico tardío. ( $p < 0,05$ ). Ser mujer, sin embargo, resultó ser un factor protector (OR: 0,5; IC 95%:0,3-0,9).

Se realizó un análisis estratificado por sexos, en el cuál los factores predictores en los varones fueron similares al total de la muestra, mientras que en las mujeres la única variable que alcanzó la significación estadística como factor de riesgo para la presentación tardía fue la edad mayor de 30 años. (tablas 20 y 21 y figura 14)

Tabla 20 .Factores predictivos de PT

		Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	1,1 (0,7 - 1,8)	0,605	<b>0,5 (0,3-0,9)</b>	<b>0,020</b>
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,4 (0,9 - 2,2)	0,119	1,3 (0,8-2,1)	0,222
	> 40	2,3 (1,5 - 3,6)	<b>0,000</b>	<b>2,7 (1,6-4,4)</b>	<b>0,000</b>
Origen	España	1		1	
	Extranjero	1,9 (1,3 - 2,7)	<b>0,001</b>	<b>2,2 (1,4-3,3)</b>	<b>0,000</b>
Nivel de estudios	No consta	1,1 (0,7-1,7)	0,692	No significativo	
	Sin estudios/Primarios	1,4 (0,8-2,7)	0,274		
	Secundarios	1,8 (1,1 - 2,9)	<b>0,014</b>		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1			
	UDVP	1,6 (0,9 - 3,2)	0,138	1,7 (0,8-3,4)	0,150
	Heterosexual	2,5 (1,7 - 3,8)	<b>0,000</b>	<b>2,9 (1,8-4,8)</b>	<b>0,000</b>

Tabla 21. Factores de riesgo de PT estratificados por sexo

			Varón				Mujer	
			Univariante		Multivariante		Univariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Grupo de edad	≤ 30		1		1		1	
	31-40		1,1 (0,7- 1,9)	0,577	1,0 (0,6-1,7)	0,987	3,6 (1,3- 10,2)	<b>0,017</b>
	> 40		2,2 (1,3- 3,6)	<b>0,002</b>	2,2 (1,3-4,0)	<b>0,005</b>	3,0 (1,0- 8,8)	0,050
Origen	España		1				1	
	Extranjero		2,3 (1,5- 3,6)	<b>0,000</b>	2,7 (1,7-4,4)	<b>0,000</b>	0,8 (0,3- 1,8)	0,580
Nivel de estudios	No consta		1,2 (0,7-1,9)	0,526	No significativo		0,7 (0,2-2,2)	0,586
	Sin estudios / Primaria		2,1 (1,0-4,3)	<b>0,046</b>			0,3 (0,1-1,4)	0,300
	Secundarios		2,0 (1,2- 3,4)	<b>0,012</b>			1,1 (0,4- 3,1)	0,906
	Superiores		1				1	
Transmisión	HSH		1		1			
	UDVP		1,6 (0,8- 3,3)	0,155	1,8 (0,8-3,6)	0,133	1	
	Heterosexual		3,5 (2,1- 5,7)	<b>0,000</b>	3,0 (1,8-5,0)	<b>0,000</b>	1,1 (0,1- 7,8)	0,961

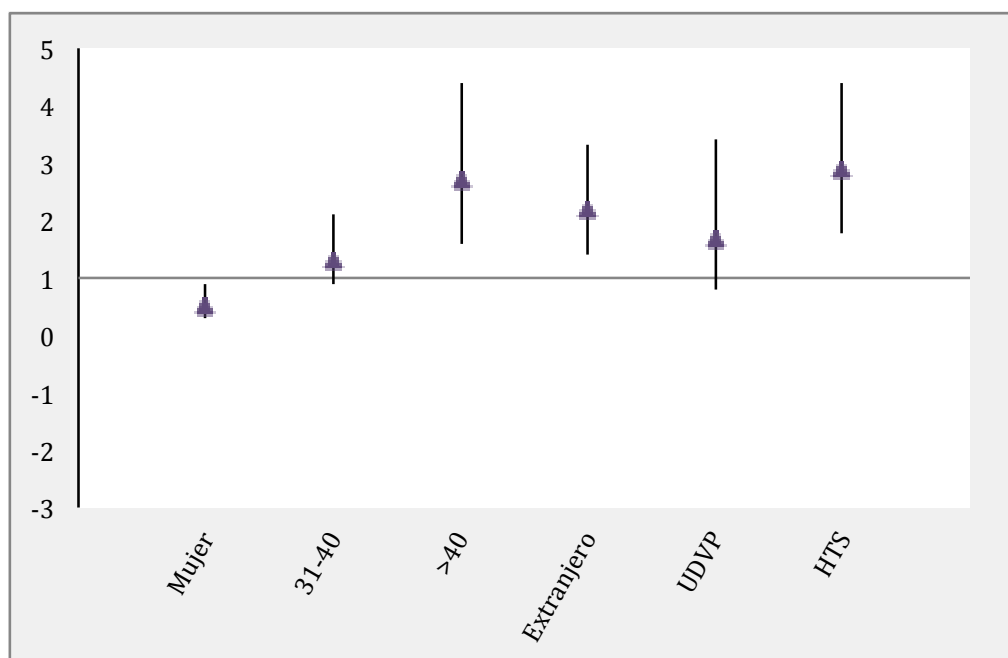


Figura 14. Factores predictivos de PT

### 3.6. Consecuencias de la presentación tardía

Los PPT padecieron con más frecuencia alguna enfermedad definitoria de sida a lo largo del seguimiento frente a los PNPT, siendo la probabilidad a los 10 años de seguimiento del 14% en los PPT frente al 5% en los PNPT. (Log-rank,  $p=0,019$ ).

La probabilidad de sufrir alguna ENOS a los 10 años de seguimiento fue del 44% en los PPT frente al 33% en los PNPT (Log-rank:  $p=0,05$ ).

Se documentaron 3/259 muertes en el grupo de PNPT frente a 11/240 en el grupo de PPT durante el seguimiento. Se observó una mayor mortalidad en los PPT, al menos en los primeros años de seguimiento, así, la supervivencia a los 5 años de seguimiento fue del 95% en el grupo de los PPT frente al 100% en los PNPT, igualándose al 93% en ambos grupos a los 10 años de seguimiento. (Breslow:  $p=0,007$ ; Log-rank:  $p=0,069$ ).

Todos los eventos combinados estudiados se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de PPT frente al grupo de PNPT.

En los PPT la probabilidad de presentar el evento EAS/ENOS a los 10 años de seguimiento fue del 48% frente al 33% en los pacientes PNPT ( $p=0,005$ ), la probabilidad de desarrollar el evento EAS/muerte fue del 19% (IC95% 12-27) frente al 11% (IC95% 2-10) ( $p=0,002$ ), y la



probabilidad de desarrollar ENOS/muerte del 47% (IC95% 36-58) frente al 27% (IC95% 17-36) (Log-rank:  $p=0.008$ ).

También el evento que combinaba ENOS/EAS y muerte fue más frecuente en los PPT con una probabilidad del 51% (IC95% 40-60) frente al 27% (IC95% 17-36) en los PNPT (Log-rank:  $p=0.001$ ). (figuras 15,16,17,18,19,20 y 21)

En nuestra cohorte, la presentación tardía supuso un riesgo 2,4 veces mayor (IC95%: 1-5,8;  $p=0,048$ ) para el desarrollo de EAS y un riesgo 1,5 veces mayor (IC95%:1-2,4;  $p=0,048$ ) para el desarrollo del evento combinado EAS/ENOS durante el seguimiento, sin embargo no se mostró como un factor de riesgo independiente ni para la aparición de eventos ENOS (HR 1.3; [IC95%: 0.8-2]; $p=0.240$ ) ni de muerte (HR 2.7 [IC95%: 0.7-9.8];  $p=0.136$ ). (tabla 22)

Tabla 22. Valor predictivo de la PT en el desarrollo de EAS/ENOS/muerte

Análisis multivariante*		No Presentador tardío	Presentador tardío	p
EAS	HR (IC95%)	1	<b>2,4</b> (1,0-5,8)	<b>0,048</b>
ENOS	HR (IC95%)	1	1,3 (0,8-2,0)	0,240
Muerte	HR (IC95%)	1	2,7 (0,7-9,8)	0,136
Evento EAS/ENOS	HR (IC95%)	1	<b>1,5</b> (1,0-2,4)	<b>0,048</b>

\*Ajustado por grupo de edad, sexo, origen, nivel de estudios y vía de transmisión. Regresión de Cox

Figura 15. Supervivencia libre de EAS

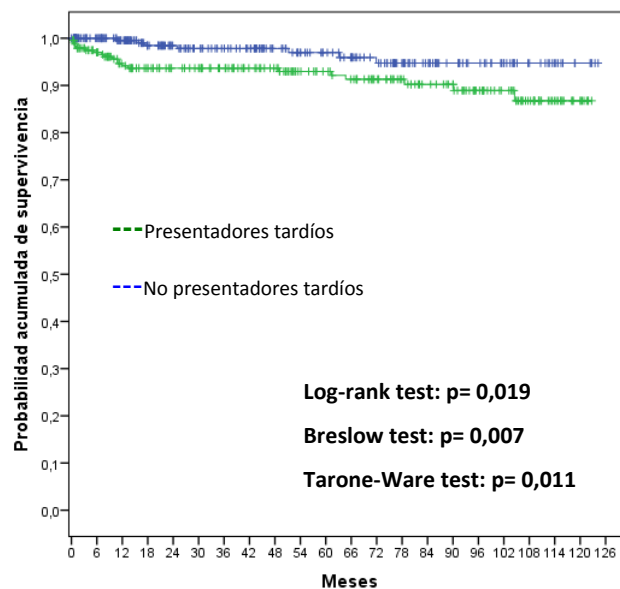


Figura 16. Supervivencia libre de ENOS

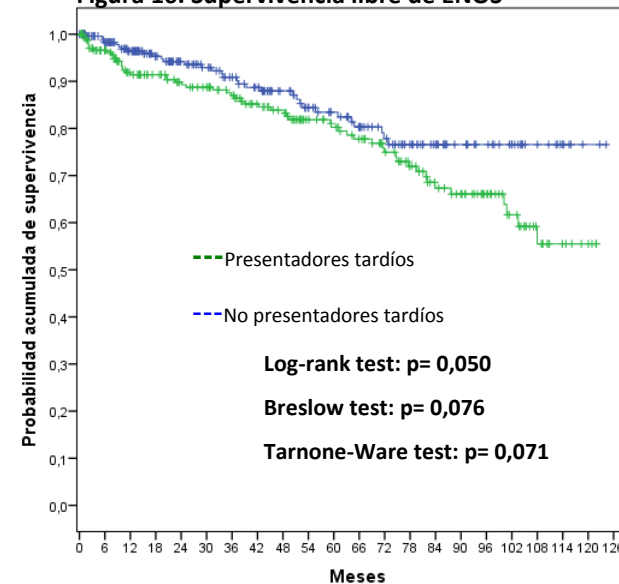


Tabla 23. Número de EAS en PT y NPT

	Nº eventos	Total
NPT	7	259
PT	20	240
Total	27	499

Tabla 24. Número de ENOS en PT y NPT

	Nº eventos	Total
NPT	32	259
PT	55	240
Total	87	499

Figura 17. Supervivencia en PT y NPT

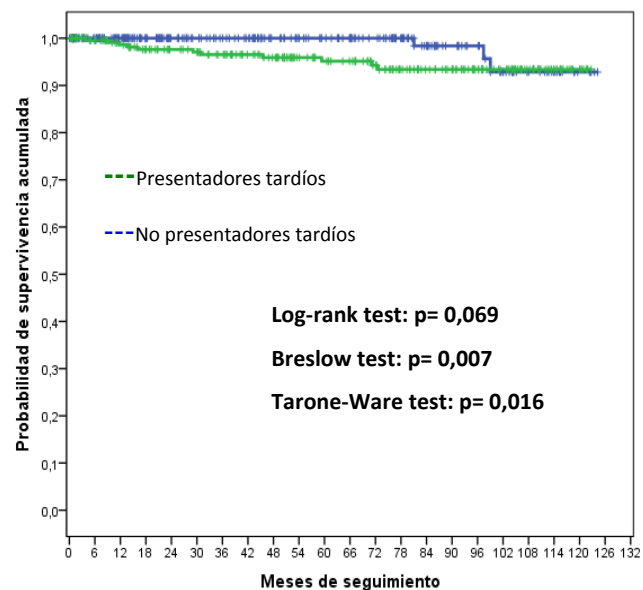


Figura 18. Supervivencia libre de EAS/ENOS

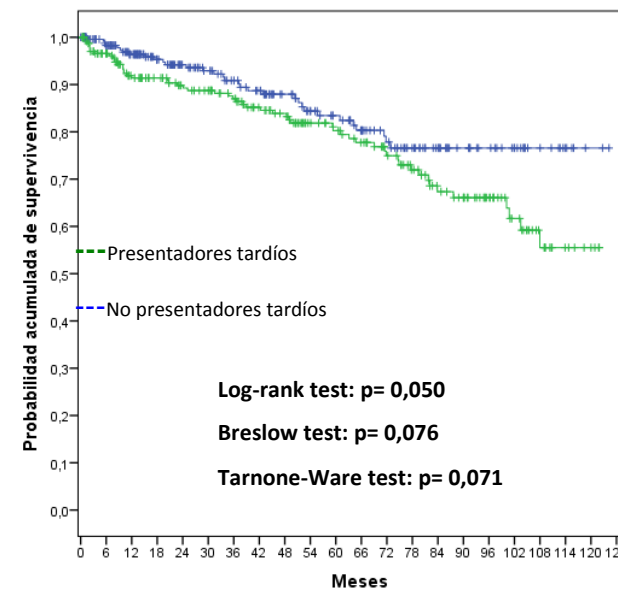


Tabla 25. Número de muertes en PPT v PNPT

	Nº eventos	Total
NPT	3	259
PT	11	240
Total	14	499

Tabla 26. Número de EAS/ENOS en PPT y PNPT

	Nº eventos	Total
NPT	33	259
PT	64	240
Total	97	499

Figura 19. Supervivencia libre de EAS/muerte

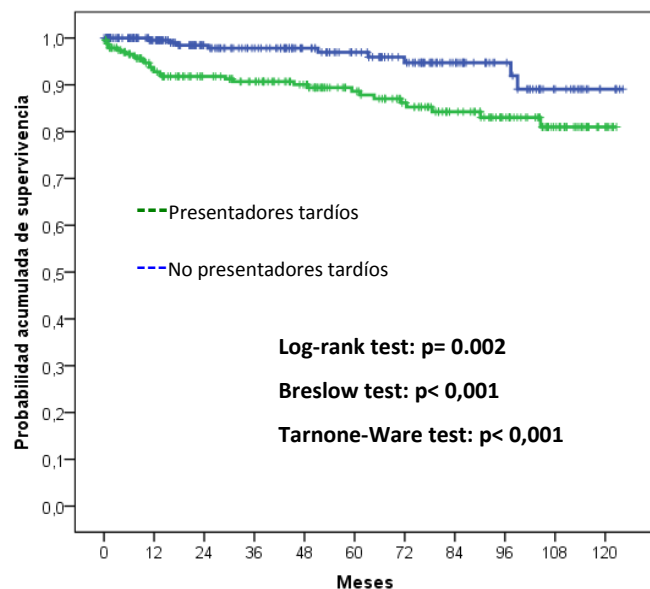


Tabla 27. Número de EAS/muerte en PT y NPT

	Nº eventos	Total
NPT	9	259
PT	30	240
Total	39	499

Figura 20. Supervivencia libre de ENOS/muerte

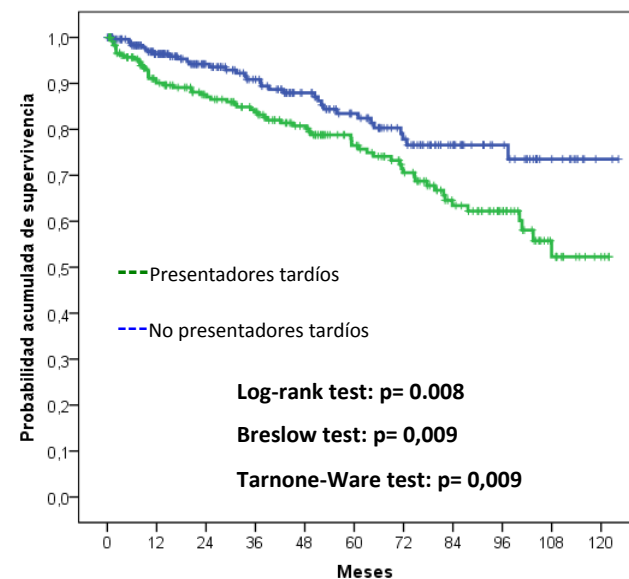
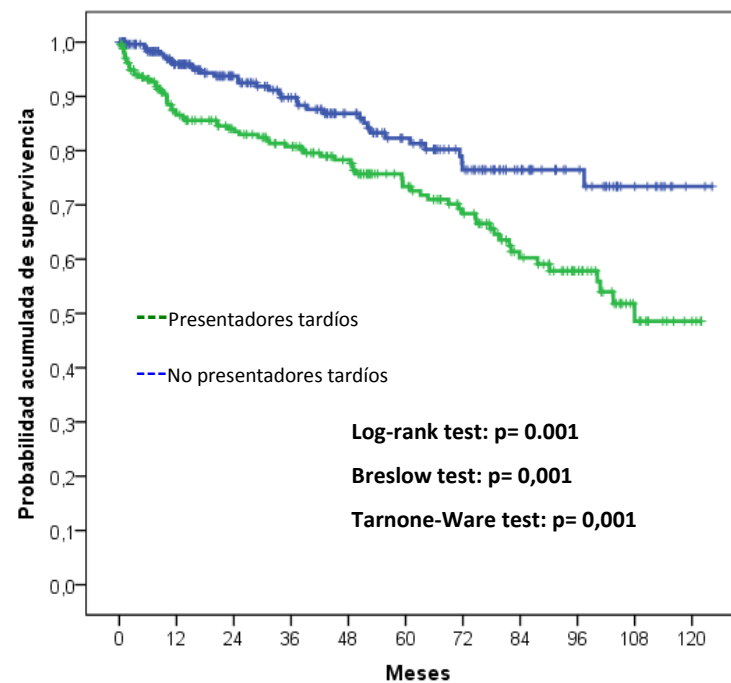


Tabla 28. Número de ENOS/muerte en PT v NPT

	Nº eventos	Total
NPT	33	259
PT	64	240
Total	97	499

**Figura 21. Supervivencia libre de EAS/ENOS y muerte****Tabla 29. Número de EAS/ENOS/Muerte en PT y NPT**

	Nº eventos	Total
NPT	34	259
PT	72	240
Total	106	499

### 3.7. Factores predictores para la aparición de eventos ENOS/EAS y muerte

En el desarrollo de un modelo predictivo que pronosticase la aparición de cada uno de los eventos clínicos estudiados y eventos combinados obtuvimos los siguientes resultados:

#### a) Evento EAS:

Tanto la presentación tardía (Hazard Ratio (HR): 2,5 [1-6];  $p=0,040$ ) como el nivel de estudios medios (HR: 4,3 [1,2-11,2];  $p=0,001$ ) respecto a los estudios superiores, fueron factores de riesgo significativos para la aparición de EAS durante el seguimiento. (tabla 30)

#### b) Eventos ENOS:

La única de las variables estudiadas que predijo de forma significativa la aparición de eventos ENOS fue la edad mayor de 40 años (HR: 2,8 [1,6-5,2];  $p<0,005$ ). (tabla 31)

#### c) Evento muerte:

La adquisición de la infección VIH por uso de drogas por vía intravenosa (UDI) supuso un riesgo 12,8 (2,6-61,5;  $p=0,002$ ) veces mayor de muerte respecto a la transmisión por vía homosexual. Ninguna de las otras variables estudiadas se mostró como factor de riesgo significativo. (tabla 32)

#### d) Evento EAS/ENOS:

La presentación tardía (HR 1,6 [1-2,4]  $p=0,040$ ) y de nuevo la edad mayor de 40 años (HR 2,7 [1,5-4,8];  $p=0,001$ ) fueron factores de riesgo significativos para la aparición del evento combinado EAS/ENOS durante el seguimiento. (tabla 33)

#### e) Evento EAS/muerte:

La presentación tardía (HR de 2,9 [1,4-6,2];  $p=0,005$ ) y el bajo nivel de estudios (estudios medios y pacientes sin estudios frente a los estudios superiores con HR 4,1 [1,3-12,5],  $p=0,013$  y HR 5,8 [1,6-20,8];  $P=0,006$ , respectivamente), fueron factores de riesgo significativos para la aparición de eventos EAS y/o muerte durante el seguimiento. (tabla 34)

#### f) Evento ENOS/muerte:

La presentación tardía (HR de 1,6 [1-2,4];  $p=0,041$ ), ser mayor de 40 años (HR 2,4 [1,3-4,2];  $P=0,004$ ) y la adquisición de la enfermedad por UDI frente a la vía homosexual (HR 2,2 [1,2-3,8];  $p=0,006$ ) fueron factores predictores para la aparición de eventos ENOS y/o muerte durante el seguimiento. (tabla 35)

g) Evento sida/ENOS/muerte:

La presentación tardía (HR 1,7 [1,1-2,6];  $p=0,01$ ), ser mayor de 40 años (HR 2,5 [1,4-4,3];  $p=0,002$ ) y la adquisición de la enfermedad por UDI frente a la vía homosexual (HR 2 [1,2-3,4];  $p=0,013$ ) fueron factores predictores para la aparición de eventos EAS y/o ENOS y/o muerte durante el seguimiento. (tabla 36)

Tabla 30. Factores predictivos de EAS

	EVENTO SIDA	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	2,7 (1,1- 6,4)	<b>0,024</b>	<b>2,5 (1,0-6,0)</b>	<b>0,041</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,8 (0,3- 2,2)	0,736		
Grupo de edad	≤ 30	1		No significativo	
	31-40	2,2 (0,7- 6,9)	0,177		
	> 40	2,9 (0,9- 9,1)	0,063		
Origen	España	1			
	Extranjero	0,9 (0,4- 1,9)	0,732		
Nivel de estudios	No consta	3,8 (1,1- 13,7)	<b>0,040</b>	3,6 (1,0-13,2)	0,050
	Primarios	1,3 (0,1- 12,4)	0,826	1,2 (0,1-11,2)	0,893
	Secundarios	5,0 (1,4- 17,6)	<b>0,013</b>	<b>4,3 (1,2-15,4)</b>	<b>0,024</b>
	Superiores	1		1	
Transmisión	HSH	1		No significativo	
	UDVP	1,1 (0,3- 3,8)	0,926		
	Heterosexual	0,9 (0,4- 2,1)	0,874		

Tabla 31. Factores predictivos de ENOS

	ENOS	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		No significativo	
	Sí	1,5 (1,0- 2,4)	0,052		
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	1,0 (0,6- 1,7)	0,991		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,7 (0,9- 3,1)	0,106	1,7 (0,9-3,1)	0,094
	> 40	3,0 (1,7- 5,5)	<b>0,000</b>	<b>3,1 (1,7-5,5)</b>	<b>0,000</b>
Origen	España	1			
	Extranjero	0,7 (0,5- 1,1)	0,149		
Nivel de estudios	No consta	1,4 (0,8- 2,4)	0,251		
	Primarios	0,7 (0,2 2,1)	0,547		
	Secundarios	1,5 (0,9- 2,7)	0,133		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		No significativo	
	UDVP	2,1 (1,2- 3,9)	<b>0,014</b>		
	Heterosexual	1,0 (0,6- 1,6)	0,937		



Tabla 32. Factores predictivos de mortalidad

	EVENTO MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	3,1 (0,9- 11,1)	0,084	3,3 (0,9-12,1)	0,067
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,0 (0,0- 7,0)	0,212		
Grupo de edad	≤ 30	1		No significativo	
	31-40	1,8 (0,4- 9,4)	0,475		
	> 40	3,2 (0,7- 15,6)	0,142		
Origen	España	1			
	Extranjero	0,3 (0,1- 1,3)	0,113		
Nivel de estudios	No consta	3,7 (0,4- 33,1)	0,243	No significativo	
	Primarios	19,4 (2,3-166,6)	0,007		
	Secundarios	3,9 (0,4- 34,9)	0,226		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	13,3 (2,7-64,3)	0,001	12,8 (2,6-61,5)	0,002
	Heterosexual	2,3 (0,4-11,9)	0,322	1,9 (0,4-9,9)	0,441

Tabla 33. Factores predictivos de evento EAS/ENOS

	EVENTO EAS/ENOS	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	1,8 (1,2-2,8)	0,006	1,6 (1,0- 2,4)	0,040
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	1,0 (0,6- 1,6)	0,952		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,8 (1,0- 3,3)	0,046	1,6 (0,9- 3,0)	0,108
	> 40	3,2 (1,8- 5,7)	0,000	2,7 (1,5- 4,8)	0,001
Origen	España	1			
	Extranjero	0,7 (0,5- 1,1)	0,146		
Nivel de estudios	No consta	1,5 (0,9- 2,5)	0,156	No significativo	
	Primarios	0,8 (0,3- 2,1)	0,684		
	Secundarios	1,7 (1,0- 2,8)	0,054		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,2 (1,2- 3,9)	0,007	1,6 (0,9- 2,9)	0,097
	Heterosexual	1,0 (0,6- 1,5)	0,907	0,8 (0,5- 1,3)	0,426

Tabla 34. Factores predictivos de evento EAS/Muerte

	EVENTO EAS/MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	3,1 (1,5-6,5)	<b>0,003</b>	<b>2,9 (1,4-6,2)</b>	<b>0,005</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,5 (0,2- 1,4)	0,189		
Grupo de edad	≤ 30	1		No significativo	
	31-40	2,0 (0,8- 5,1)	<b>0,163</b>		
	> 40	2,9 (1,2- 7,3)	<b>0,024</b>		
Origen	España	1			
	Extranjero	0,7 (0,4- 1,4)	0,305		
Nivel de estudios	No consta	3,8 (1,3- 11,6)	<b>0,017</b>	<b>3,8 (1,2-11,5)</b>	<b>0,019</b>
	Primarios	5,8 (1,6- 20,8)	<b>0,006</b>	<b>5,2 (1,5-18,7)</b>	<b>0,010</b>
	Secundarios	4,1 (1,3- 12,5)	<b>0,013</b>	<b>3,6 (1,2-10,9)</b>	<b>0,026</b>
	Superiores	1		1	
Transmisión	HSH	1		No significativo	
	UDVP	2,8 (1,2- 6,7)	<b>0,017</b>		
	Heterosexual	1,2 (0,6- 2,5)	0,593		

Tabla 35. Factores predictivos de evento ENOS/muerte

	EVENTO ENOS/MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	1,7 (1,1-2,7)	<b>0,009</b>	<b>1,6 (1,01-2,4)</b>	<b>0,041</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,9 (0,5-1,4)	0,596		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,6 (0,9-2,9)	0,110	1,4 (0,8-2,6)	0,240
	> 40	3,0 (1,7- 5,2)	<b>0,000</b>	<b>2,4 (1,3-4,2)</b>	<b>0,004</b>
Origen	España	1		No significativo	
	Extranjero	0,6 (0,4-1,0)	0,053		
Nivel de estudios	No consta	1,4 (0,9-2,4)	0,172		
	Primarios	1,4 (0,6-3,1)	0,447		
	Secundarios	1,6 (0,9-2,7)	0,106		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,8 (1,6-4,8)	<b>0,000</b>	<b>2,2 (1,2-3,8)</b>	<b>0,006</b>
	Heterosexual	1,1 (0,7-1,7)	0,791	0,9 (0,6-1,5)	0,747

Tabla 36. Factores predictivos de evento sida/ENOS/muerte

	EVENTO EAS/ENOS/MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	2,0 (1,3-3,0)	<b>0,001</b>	<b>1,7</b> (1,1-2,6)	<b>0,010</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,9 (0,5-1,4)	0,610		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,7 (1,0-3,0)	0,061	1,5 (0,8-2,6)	0,183
	> 40	3,2 (1,8- 5,4)	<b>0,000</b>	<b>2,5</b> (1,4-4,3)	<b>0,002</b>
Origen	España	1		No significativo	
	Extranjero	0,7 (0,4-1,0)	0,063		
Nivel de estudios	No consta	1,5 (0,9-2,5)	0,105	No significativo	
	Primarios	1,4 (0,7-3,0)	0,379		
	Secundarios	1,7 (1,0-2,8)	0,058		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,6 (1,6-4,5)	<b>0,000</b>	<b>2,0</b> (1,2-3,4)	<b>0,013</b>
	Heterosexual	1,0 (0,7-1,6)	0,835	0,9 (0,6-1,4)	0,591

Puesto que hasta en el 32% de los pacientes el nivel de estudios no era conocido, se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo dicha variable del modelo multivariante. Los resultados obtenidos fueron similares para todos los eventos estudiados, salvo respecto al evento EAS/muerte, donde al excluir el nivel de estudios, el ser UDVP se observó como factor predictor independiente (HR 2,6 [1,1-6,2]; p=0,026), lo que podría indicar una posible interacción entre ambas variables. (ver Anexo 5).

## 4. Enfermedad avanzada

### 4.1 Características basales de los pacientes con presentación en enfermedad avanzada (PPEA)

En la tabla 37 se muestran las diferencias respecto a las variables estudiadas entre los pacientes con enfermedad avanzada y aquellos que no la presentan.

En el grupo de PEA la mediana de edad fue mayor respecto a los pacientes sin PEA (38,2 vs 35;  $p<0,001$ ), no encontrándose diferencias en cuanto al sexo entre ambos grupos.

Los PPEA adquirieron con más frecuencia la infección VIH a causa de relaciones heterosexuales de riesgo (58,2% vs 29,7%;  $p<0,001$ ) y con menor frecuencia a través de relaciones de HSH (30,8% vs 60,9%;  $p<0,001$ ) respecto a los pacientes sin PEA, no encontrándose diferencias en cuanto a la transmisión por vía intravenosa.

Se observaron diferencias en cuanto a la distribución de los niveles educativos en ambos grupos, siendo mayor el número de pacientes con estudios secundarios (40,2% vs 29,6%;  $p=0,045$ ) en el grupo de PEA y menor el de estudios superiores (43% vs 57,9%;  $p=0,045$ ) respecto a los pacientes sin PEA.

La CV basal en el grupo de PPEA fue significativamente mayor que en el grupo sin PEA (existiendo mayor porcentaje de pacientes en estadio B y C al diagnóstico) y el 100% de los PPEA recibió TAR frente a sólo el 82,7% de los pacientes sin PEA ( $p<0,001$ ), sin que se observasen diferencias en cuanto a la familia del tercer fármaco utilizado.

Tabla 37. Características diferenciales de los pacientes con presentación en enfermedad avanzada

		No Enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)		p
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	290	83,6	118	77,6	0,131
	Mujer	57	16,4	34	22,4	
Edad (mediana/RIC)		34 (27,8-41,6)		38,2 (31,1-45,6)		0,001
Origen	Español	223	64,3	87	57,2	0,160
	Extranjero	124	35,7	65	42,8	
Estudios	Sin estudios	7	2,9	7	6,5	0,045
	Primarios	23	9,6	11	10,3	
	Secundarios	71	29,6	43	40,2	
	Superiores	139	57,9	46	43,0	
Vía de transmisión	UDVP	29	8,8	13	8,9	1,000
	HSH/bisexuales	201	60,9	45	30,8	< 0,001
	HTS	98	29,7	85	58,2	< 0,001
	Otros*	2	0,6	3	2,1	0,171
Estadio CDC	A	312	89,9	58	38,2	< 0,001
	B	35	10,1	39	25,7	
	C	0	0,0	55	36,2	
Cambio de estadio CDC	No	328	94,5	142	93,4	0,679
	Sí	19	5,5	10	6,6	
	De A a B	8	2,3	1	0,7	
	De A a C	9	2,6	4	2,6	
CV basal (cop/ml)	CV < 100.000	246	72,1	57	37,7	<0,001
	CV ≥100.000	95	27,9	94	62,3	
CV basal (cop/ml) (mediana/RIC)		40.000 (8900-120.000)		180.000 (57.000-500.000)		<0,001
CD4 (cel/mm3) (mediana/RIC)		460 (347-652)		93,5 (46-140)		<0,001
Recibe TAR	No	60	17,3	0	0	<0,001
	Sí	287	82,7	152	100	
Tercer fármaco	ITINN	142	49,5	107	45,1	0,234
	IP	105	36,6	69	45,4	
	II	25	8,7	13	8,6	
	Otros	15	5,2	4	2,6	

CV: carga viral; CD4: linfocitos T CD4, UDVP: usuario de drogas por vía parenteral. ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa No análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa, II: inhibidores de la integrasa, TAR: tratamiento antirretroviral.

\*Tatuajes, transfusiones., etc...

#### 4.2 Enfermedades asociadas a sida (EAS):

El 42,8 % (n= 65) de los PEA presentaron alguna EAS (antes, al inicio o durante al seguimiento) frente al 3,2% (n=11) de los pacientes sin PEA ( $p<0,001$ ). En la tabla 38 se puede ver el número de EAS presentadas de forma concomitante y en la tabla 39 un desglose del tipo de enfermedades diagnosticadas.

Tabla 38. Distribución de las EAS por paciente

Nº de EAS por paciente	No enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)	
	N	%	N	%
Ninguna	336	96,8	87	57,2
1	10	2,9	48	31,6
2	1	0,3	12	7,9
>= 3	0	0	5	3,3

$p<0,001$

Tabla 39. Distribución de las EAS según enfermedad avanzada

Tipos de EAS	No Enfermedad avanzada	Enfermedad avanzada		
	Progresión a sida	Sida al inicio	Progresión a sida	Total
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	2	1	19	20
Candidiasis esofágica	2	2	13	15
Tuberculosis	5	6	13	19
Tuberculosis pulmonar	3	5	6	11
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada	2	1	7	8
Sarcoma de Kaposi	1	2	5	7
Síndrome caquético por VIH	0	0	6	6
Encefalopatía por VIH	2	0	2	2
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	0	1	3	4
Linfoma no Hodgkin	0	2	1	3
Cristosporidiasis con diarrea >1 mes	0	1	1	2
Enfermedad por citomegalovirus	0	0	2	2
Herpes simple mucocutáneo crónico	0	0	2	2
Neumonía bacteriana recurrente	0	1	1	2
Retinitis por citomegalovirus	0	0	2	2
Toxoplasmosis cerebral	0	0	2	2
Complejo <i>Micobacterium Avium</i> ó <i>M. Kansaii</i> .	0	0	1	1
Criptococosis extrapulmonar	0	1	0	1
Herpes simple bronquial, pulmonar o esofágico	0	1	0	1
Mycobacterium de otras especies, extrapulmonar	0	1	0	1
Septicemia por <i>salmonella</i>	0	0	1	1
Total	12	19	74	93

En el grupo de PPEA, 55 de los 65 casos de sida (85%) se dieron al inicio o antes de la inclusión en el seguimiento, mientras que 10 casos (15% restante) se presentaron durante el seguimiento. En el grupo de los pacientes sin PEA todos los casos (por definición) se presentaron posteriormente al inicio del seguimiento.

Así, respecto a los pacientes que progresan a estadio sida durante el seguimiento (es decir, excluyendo todos aquellos que ya presentaban alguna EAS al inicio o anterior a la inclusión) también se encontraron diferencias significativas en ambos grupos con 11 casos de 347 en pacientes sin PEA (3,2%), frente a 10 casos sobre 97 PPEA que no presentaban EAS al inicio (10,3%);  $p=0,011$ . (Tabla 40)

**Tabla 40. Progresión a sida**

Momento de la aparición de la primera EAS	No enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)	
	N	%	N	%
Anterior/inicio	0	96,8	55	36,2
Posterior	11	3,2	10	6,6
No sida	336	96,8	87	57,2

$p < 0.001$

Al evaluar los pacientes que presentarían “de novo” alguna EAS durante el seguimiento, independientemente de que ya hubiesen padecido alguna antes, se observó 16 pacientes (10,5%) con PEA sufrieron una nueva enfermedad sida frente a 11 pacientes (3,2%) de los pacientes sin PEA. (Tabla 41)  $p=0,002$

**Tabla 41. Pacientes con EAS durante el seguimiento**

EAS durante el seguimiento	No enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)	
	N	%	N	%
No	336	96,8	136	89,5
Si	11	3,2	16	10,5

$p = 0,002$  \*Sin excluir los pacientes que tenían sida al inicio del seguimiento.

#### 4.3. Enfermedades no asociadas a sida (ENOS):

El 31,6 % (n= 48) de los PPEA presentaron alguna ENOS (antes, al inicio o durante al seguimiento) frente al 18,2% (n=63) de los pacientes sin PEA ( $p<0,003$ ). En la tabla 42 se puede ver el número de ENOS presentadas de forma concomitante y en la tabla 43 un desglose del tipo de enfermedades diagnosticadas.

Tabla 42. Distribución de las ENOS por paciente

Nº de ENOS	No Enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)	
	N	%	N	%
Ninguna	284	81,8	104	68,4
1	45	13,0	27	17,8
2	14	4,0	17	11,2
>= 3	4	1,2	4	2,6

$p=0,003$

Tabla 43. Distribución de las ENOS según momento de aparición en PEA

Tipos de ENOS	No Enfermedad avanzada		Enfermedad avanzada	
	Anterior/Inicio	Posterior	Anterior/inicio	Posterior
Cardiovasculares	0	6	4	5
Renales	2	20	6	14
Hepáticas	1	4	0	3
Neoplasias	5	2	5	5
Óseas	3	1	2	0
Neuropsiquiátricas	7	10	3	1
Metabólicas	6	1	4	3
Otros eventos	3	10	5	5
<b>Total ENOS</b>	<b>27</b>	<b>54</b>	<b>29</b>	<b>36</b>

De los 48 PPEA que presentaron ENOS, 18 pacientes (37,5%) la presentó al inicio o antes de la inclusión en el seguimiento, mientras que en 30 pacientes (62,5%) se desarrolló durante el seguimiento. De los 63 pacientes sin PEA, 19 pacientes (30,1%) sufrieron alguna ENOS al inicio o antes de la inclusión en la cohorte mientras que 44 pacientes (69,9%) la presentaron durante el seguimiento, (Tabla 44)



Tabla 44. ENOS durante el seguimiento

Momento de aparición de primera ENOS	No Enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)	
	N	%	N	%
Anterior/Inicio*	19	5,4	18	11,8
Posterior	44	12,7	30	19,7
No ENOS	284	81,8	104	68,4

**p=0,002** \*A la entrada en la cohorte (incluyendo el primer mes de seguimiento)

Así, respecto a los pacientes asintomáticos al inicio del seguimiento que evolucionaron a presentar alguna ENOS posteriormente (excluyendo, por tanto, a aquellos que ya presentaban alguna al inicio o anterior a la inclusión) también se encontraron diferencias significativas en ambos grupos con 44 casos de 328 pacientes sin PEA (13,4%), frente a 30 casos sobre 134 PPEA (22,4%);  $p=0,025$ .

Al evaluar los pacientes que presentarían “de novo” alguna ENOS durante el seguimiento, independientemente de que ya hubiesen padecido alguna antes, se observó que el 25,7% de los PPEA sufrió una nueva ENOS frente al 13,8% de los pacientes sin PEA.  $p=0,002$ . (Tabla 45)

Tabla 45. ENOS durante el seguimiento

Momento de aparición de primera ENOS	No Enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)	
	N	%	N	%
Anterior/inicio	19	5,4	18	11,8
Posterior	44	12,7	30	19,7
No ENOS	284	81,8	104	68,4

**p=0,002** \* Sin excluir los pacientes ya tuvieron algún ENOS al inicio del seguimiento.

#### 4.4 Otras coinfecciones:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la coinfección por VHB, VHC o sífilis, salvo un porcentaje menor de positividad en el anticuerpo de superficie contra el virus de la hepatitis B (Ac HBs) en los PPEA. (Tabla 46)

Tabla 46. Distribución de las coinfecciones según la PEA

		No enfermedad avanzada		Enfermedad avanzada		p
		N	%	N	%	
AgHBs	Positivo	13	4,0	6	4,1	1.000
	Negativo	313	96,0	142	95,9	
AcHBs	Positivo	133	58,8	35	43,8	<b>0.026</b>
	Negativo	93	41,2	45	56,3	
AcHBc	Positivo	109	33,3	42	29,2	0.393
	Negativo	218	66,7	102	70,8	
AgHBe	Positivo	19	61,3	8	44,4	0.372
	Negativo	12	38,7	10	55,6	
VHC	Positivo	39	12,3	21	14,8	0.457
	Negativo	279	87,7	121	85,2	
Sífilis	Positivo	78	26,0	24	18,5	0.108
	Negativo	222	74,0	106	81,5	

#### 4.5 Factores predictivos de enfermedad avanzada:

En el análisis multivariante por regresión logística de los factores predictores de presentación con enfermedad avanzada se demostró que ser mayor de 30 años (OR: 1,9; IC 95%: 1,1-3,2) y haber adquirido la infección VIH por vía heterosexual (OR:3,7; IC 95%:2,4-5,8) eran factores de riesgo para el diagnóstico en situación avanzada. (Tabla 47)

Tabla 47. Factores predictivos de enfermedad avanzada

		Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	1,5 (0,9-2,4)	0,115		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	2,1 (1,3-3,6)	<b>0,005</b>	<b>1,9 (1,1- 3,2)</b>	<b>0,026</b>
	> 40	3,4 (2,0-5,8)	<b>0,000</b>	<b>3,2 (1,8- 5,6)</b>	<b>0,000</b>
Origen	España	1			
	Extranjero	1,3 (0,9-2,0)	0,137		
Nivel de estudios	No consta	1,3 (0,8-2,1)	0,330	No significativo	
	Sin estudios/Primarios	1,8 (0,9-3,6)	0,083		
	Secundarios	1,8 (1,1-3,0)	<b>0,019</b>		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,0 (0,97-4,2)	0,062	1,5 (0,7- 3,1)	0,318
	Heterosexual	3,9 (2,5-6,0)	<b>0,000</b>	<b>3,7 (2,4- 5,8)</b>	<b>0,000</b>

Se realizó un análisis estratificado por sexos, en el cuál los factores predictores en los varones fueron similares al total de la muestra, mientras que en las mujeres la única variable que alcanzó la significación estadística como factor de riesgo para enfermedad avanzada fue la edad mayor de 30 años- (tabla 48)

**Tabla 48. Factores de riesgo de PEA estratificados por sexo**

		Varón				Mujer	
		Univariante		Multivariante		Univariante	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Grupo de edad	≤ 30	1		1		1	
	31-40	1,9 (1,0- 3,4)	<b>0,039</b>	1,5 (0,8- 2,9)	0,198	<b>3,4</b> (1,1- 10,5)	<b>0,032</b>
	> 40	3,6 (2,0- 6,4)	<b>0,000</b>	<b>2,9</b> (1,6- 5,5)	<b>0,001</b>	2,9 (0,9- 9,3)	0,077
Origen	España	1				1	
	Extranjero	1,4 (0,9- 2,3)	0,107			0,8 (0,3- 1,9)	0,604
Nivel de estudios	No consta	1,5 (0,9- 2,6)	0,141	No significativo		0,6 (0,2- 1,8)	0,358
	Sin estudios / Primaria	2,5 (1,2-5,3)	<b>0,019</b>			0,5 (0,1-2,2)	0,331
	Secundarios	2,2 (1,2- 3,9)	<b>0,009</b>			0,8 (0,3- 2,4)	0,698
	Superiores	1				1	
Transmisión	HSH	1		1			
	UDVP	2,1 (1,0- 4,4)	0,061	1,5 (0,7- 3,3)	0,285	1	
	Heterosexual	4,9 (3,0- 8,1)	<b>0,000</b>	<b>4,5</b> (2,7- 7,6)	<b>0,000</b>	1,9 (0,2- 19,1)	0,586

#### 4.6 Consecuencias de la enfermedad avanzada

Mediante el análisis de supervivencias, se estudiaron las consecuencias de ser PPEA respecto a la probabilidad de desarrollar eventos EAS o ENOS durante el seguimiento, así como de fallecer durante el mismo. Se estudiaron también los eventos combinados EAS/ENOS.

Los PPEA padecieron con más frecuencia alguna enfermedad definitoria de sida a lo largo del seguimiento frente a los pacientes sin PEA, siendo la probabilidad a 10 años de seguimiento del 18% frente al 5% en los que no tenían EA (Log-rank: p=0,004) (Figura 22)

La probabilidad de sufrir alguna ENOS a los 10 años de seguimiento también fue mayor en el grupo de PEA (64%) frente a los pacientes sin EA (30%); (Log-rank: p =0,043). (Figura 23)

Al estudiar el evento combinado EAS/ENOS también se observó una mayor probabilidad de padecerlo en el grupo de PPEA, siendo del 59% a los 10 años de seguimiento, frente al 32% en los pacientes sin PEA. (Log-rank:  $p=0,007$ ). (Figura 24)

Hubo 7 fallecimientos en cada uno de los grupos, siendo el número total de pacientes sin PEA incluidos mucho mayor ( $n=347$ ) que los PPEA ( $n=152$ ), a pesar, por tanto, de observarse una tendencia a una mayor mortalidad en el grupo de PEA, el análisis de supervivencia no mostró diferencias significativas respecto a la misma a los 10 años de seguimiento. (Log-rank:  $p=0,289$ ) (Figura 25)

En el análisis de regresión de Cox univariante realizado, la enfermedad avanzada se mostró como factor de riesgo para la aparición de EAS (HR 2,9; IC95% [1,4-6,9];  $p=0,006$ ), ENOS (HR 1,5; IC95% [1,01-2,4];  $p=0,044$ ) y el evento EAS/ENOS (HR 1,7; IC95% [1,2-2,6];  $p=0,008$ ) durante el seguimiento. Sin embargo, no se mostró como factor predictor de mortalidad ( $p=0,295$ ) (Tabla 49)

**Tabla 49. Valor predictivo de la EA en el desarrollo de eventos sida/ENOS/Muerte**

Análisis univariante		No Enfermedad avanzada	Enfermedad avanzada	p
EAS	HR (IC95%)	1	<b>2,9</b> (1,4-6,9)	<b>0,006</b>
	HR (IC95%)	1	<b>1,5</b> (1,01-2,4)	<b>0,044</b>
Muerte	HR (IC95%)	1	1,8 (0,6-5)	0,295
	HR (IC95%)	1	<b>1,7</b> (1,2-2,6)	<b>0,008</b>

*Regresión de Cox univariante*

Figura 22. Supervivencia libre de EAS

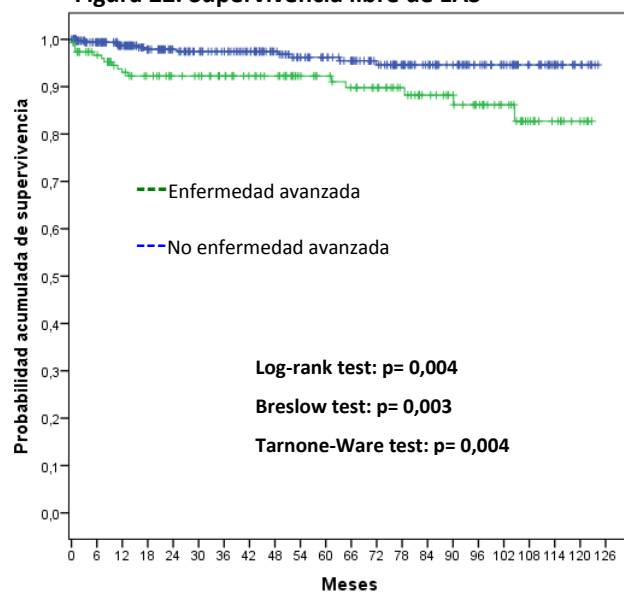


Figura 23. Supervivencia libre de ENOS

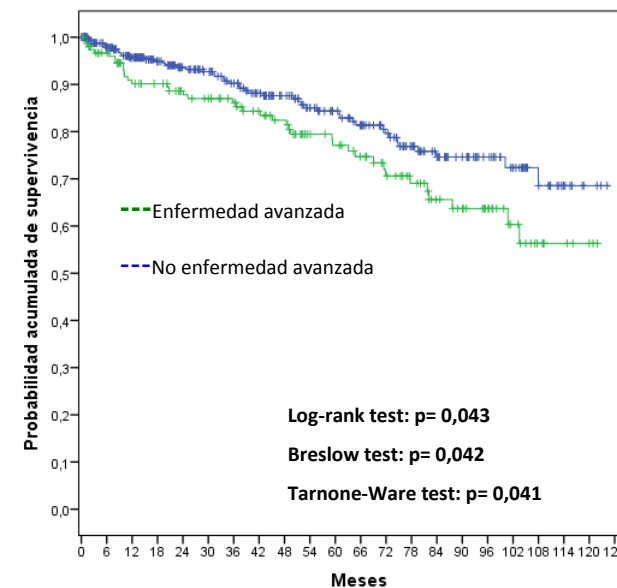


Tabla 50. Número de EAS en PEA y no PEA

	Nº eventos	Total
No PEA	48	347
PEA	39	152
Total	87	499

Tabla 51. Número de ENOS en PEA y no PEA

	Nº eventos	Total
No PEA	11	347
PEA	16	152
Total	27	499

Figura 24. Supervivencia libre de EAS/ENOS

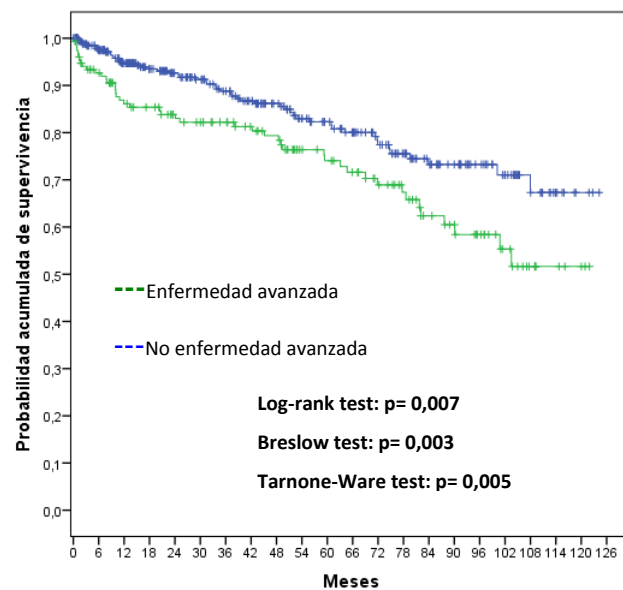


Tabla 52. Número de eventos sida/ENOS en PEA y sin PEA

	Nº eventos	Total
No PEA	52	347
PEA	45	152
Total	97	499

Figura 25. Supervivencia en PPEA

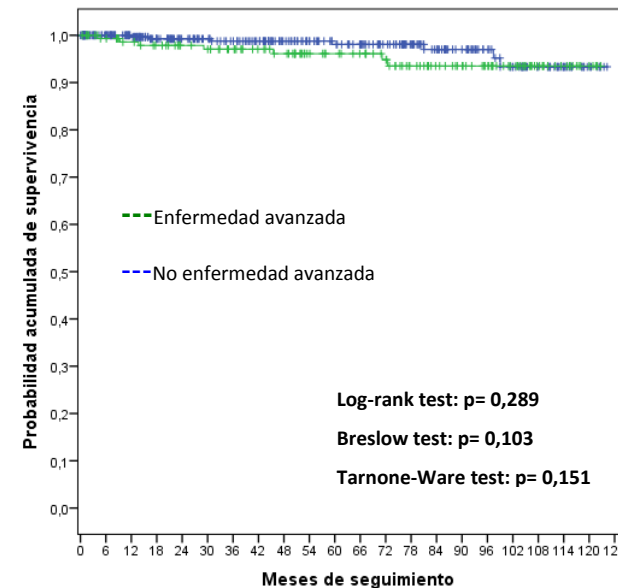


Tabla 53. Número de muertes en PEA y sin PEA

	Nº eventos	Total
No PEA	7	347
PEA	7	152
Total	14	499

## 5. SIDA

### 5.1 Características basales de los pacientes con sida

En la tabla 54 se muestran las diferencias respecto a las variables estudiadas entre los pacientes con sida al inicio del seguimiento y aquellos que no presentaban dicho estadio.

En el grupo de pacientes con sida la mediana de edad fue mayor respecto a los pacientes sin sida al diagnóstico (42,5 vs 34;  $p<0,001$ ), no encontrándose diferencias en cuanto al sexo entre ambos grupos.

Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la forma de adquisición de la infección VIH entre los pacientes con y sin sida.

La proporción de pacientes que tenían estudios superiores fue mayor en los pacientes sin sida al inicio, respecto a los pacientes con sida (33,3 vs 55,6), mientras que éstos últimos con mayor frecuencia no tenían estudios (11,1 vs 3,2) o sólo estudios primarios (13,9 vs 9,3). ( $p=0,022$ )

La CV basal en el grupo de pacientes con sida fue significativamente mayor que en el grupo sin sida y los pacientes con sida recibieron tratamiento antirretroviral con más frecuencia que aquellos que no lo padecían. (Tabla 54)

Tabla 54. Características diferenciales entre pacientes con sida al inicio y no sida

		No sida (N= 444)		Sida (N= 55)		p
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	362	81,5	46	83,6	0,0853
	Mujer	82	18,5	9	16,4	
Edad(mediana/RIC)		34 (34-42)		42,5 (36,2-47,5)		<0,001
Origen	Español	272	61,3	38	69,1	0,303
	Extranjero	172	38,7	17	30,9	
Estudios	Sin estudios	10	3,2	4	11,1	0,022
	Primarios	29	9,3	5	13,9	
	Secundarios	99	31,8	15	41,7	
	Superiores	173	55,6	12	33,3	
Vía de transmisión	UDVP	39	9,2	3	5,9	0,603
	HSH/bisexuales	225	52,9	21	41,2	0,138
	HTS	158	37,2	25	49,0	0,127
	Otros*	3	0,7	2	3,9	0,091
Estadio CDC	A	370	83,3	0	0,0	<0,001
	B	74	16,7	0	0,0	
	C	0	0,0	55	100,0	
CV basal (cop/ml)	CV < 100.000	286	65,3	17	31,5	< 0,001
	CV>=100.000	152	34,7	37	68,5	
CV basal (cop/ml) (mediana/RIC)		55.000 (12.000-150.000)		340.000 (69.000-500.000)		<0,001
CD4 (cel/mm <sup>3</sup> ) (mediana/RIC)		394 (223-560)		55 (21-123)		<0,001
Recibe TAR	No	60	13,5	0	0	<0,001
	Sí	384	86,5	55	100	

CV: carga viral; CD4: linfocitos T CD4, UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.TAR: tratamiento antirretroviral.\*Tatuajes, transfusiones.,etc...

## 5.2 Enfermedades sida durante el seguimiento:

El 10,9% de los pacientes con diagnóstico inicial de sida presentaron alguna otra EAS durante el seguimiento frente al 4,7% de los pacientes sin diagnóstico de sida inicial. (tabla 55)

En la tabla 56 se puede ver el desglose de las enfermedades definitorias de sida presentadas antes y durante el seguimiento.



Tabla 55. Pacientes con EAS durante el seguimiento

EAS durante el seguimiento	No sida (N= 444)		Sida (N= 55)	
	N	%	N	%
No	423	96,8	49	89,1
Si	21	4,7	6	10,9

$p= 0,103$  \*Sin excluir los pacientes que tenían sida al inicio del seguimiento.

Tabla 56. Enfermedades definitorias de sida

Tipos de EAS	No sida al inicio	Sida al inicio		
	Progresión a sida	Sida al inicio	Sida posterior	Total
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	2	19	1	3
Candidiasis esofágica	4	13	0	5
Tuberculosis				
Tuberculosis pulmonar	7	6	1	13
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada	3	7	0	4
Sarcoma de Kaposi	3	5	0	5
Síndrome caquético por VIH	0	6	0	0
Encefalopatía por VIH	0	3	1	1
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	2	1	0	2
Linfoma no Hodgkin	2	2	0	4
Cristosporidiasis con diarrea >1 mes	0	2	0	1
Enfermedad por citomegalovirus	0	2	0	0
Herpes simple mucocutáneo crónico	0	1	1	1
Neumonía bacteriana recurrente	0	2	0	1
Retinitis por citomegalovirus	0	1	1	1
Toxoplasmosis cerebral	0	2	0	0
Complejo <i>Micobacterium Avium</i> ó <i>M. Kansaii</i> .	1	0	0	1
Criptococosis extrapulmonar	0	1	0	1
Herpes simple bronquial, pulmonar o esofágico	0	0	1	2
<i>Mycobacterium</i> de otras especies, extrapulmonar	0	0	1	2
Septicemia por <i>salmonella</i>	0	1	0	0
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>74</b>	<b>7</b>	<b>105</b>

### 5.3 Enfermedades no asociadas a sida (ENOS):

El 32,7 % (n= 18) de los pacientes con sida basal presentaron alguna ENOS (antes, al inicio o durante al seguimiento) frente al 20,9% (n=93) de los pacientes sin sida basal ( $p=0,058$ ). En la tabla 57 se puede ver el número de ENOS presentadas de forma concomitante y en la tabla 58 un desglose del tipo de enfermedades diagnosticadas.

Tabla 57. Distribución de las ENOS por paciente

Nº de ENOS	No sida (N= 444)		Sida (N= 55)	
	N	%	N	%
Ninguna	351	79,1	37	67,3
1	62	14	10	18,2
2	24	5,4	7	12,7
>= 3	7	1,6	1	1,8

p=0,126

Tabla 58. Distribución de las ENOS según el momento de aparición en pacientes con sida y no sida al inicio

Tipos de ENOS	No sida		Sida	
	Anterior/Inicio	Posterior	Anterior/inicio	Posterior
Cardiovasculares	2	8	2	3
Renales	4	29	4	5
Hepáticas	1	7	0	0
Neoplasias	7	6	3	1
Óseas	4	1	1	0
Neuropsiquiátricas	9	11	1	0
Metabólicas	9	4	1	0
Otros eventos	5	14	3	1
Total ENOS	41	80	15	10

En el grupo de los pacientes con sida basal 9 de los 18 casos de ENOS (50%) se dieron al inicio o antes de la inclusión en el seguimiento, mientras que los otros 9 casos se presentaron durante el seguimiento. En el grupo de los pacientes sin sida al inicio del seguimiento 28 casos (30%) se presentaron al inicio o antes de la inclusión en la cohorte mientras que 65 casos (70%) se presentaron durante el seguimiento. Se observan diferencias entre ambos grupos en cuanto al momento de aparición de las ENOS. (tabla 59)

Tabla 59. ENOS durante el seguimiento

Momento de aparición de primera ENOS	No sida (N= 444)		Sida (N= 55)	
	N	%	N	%
Anterior/Inicio *	28	6,3	9	16,4
Posterior	65	14,6	9	16,4
No ENOS	351	79,1	37	67,3

p=0,014 \*A la entrada en la cohorte (incluyendo el primer mes de seguimiento)

Así, respecto a los pacientes asintomáticos al inicio del seguimiento que evolucionaron a presentar alguna ENOS posteriormente (excluyendo, por tanto, a aquellos que ya presentaban alguna al inicio o anterior a la inclusión) hubo 65 casos de 416 pacientes sin sida basal (15,6%), frente a 9 casos sobre 46 pacientes con sida basal (19,6%);  $p=0,524$ , pero sin que estas diferencias fueran significativas.

Al evaluar los pacientes que presentarían “de novo” alguna ENOS durante el seguimiento, independientemente de que ya hubiesen padecido alguna antes, es decir, sin excluir a aquellos que ya presentaban algún evento ENOS al inicio, se observaron diferencias absolutas entre ambos grupos. El 25,5% de los pacientes con sida basal sufrió una nueva ENOS frente al 16,4% de los pacientes sin sida, no siendo significativas desde el punto de vista estadístico estas diferencias.  $p=0,129$

Tabla 60. ENOS durante el seguimiento

ENOS durante el seguimiento	No sida (N= 444)		Sida (N= 55)	
	N	%	N	%
No	371	83,6	41	74,5
Si	73	16,4	14	25,5

$p=0,129$  \* Sin excluir los pacientes ya tuvieron algún ENOS al inicio del seguimiento.

### 5.3 Otras coinfecciones:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a otras variables estudiadas como la coinfección por VHB, VHC o sífilis.

Tabla 61. Distribución de las coinfecciones según el estadio sida al inicio

		No sida al inicio		Sida al inicio		p
		N	%	N	%	
AgHBs	Positivo	15	96,4	6	4,1	0,252
	Negativo	313	96,0	142	95,9	
AcHBs	Positivo	133	58,8	35	43,8	0.051
	Negativo	93	41,2	45	56,3	
AcHBc	Positivo	109	33,3	42	29,2	0.084
	Negativo	218	66,7	102	70,8	
AgHBe	Positivo	19	61,3	8	44,4	1,000
	Negativo	12	38,7	10	55,6	
VHC	Positivo	39	12,3	21	14,8	0,661
	Negativo	279	87,7	121	85,2	
Sífilis	Positivo	93	24,2	9	20	0.711
	Negativo	292	75,8	36	80	

#### 5.4 Factores predictivos de sida basal

En el análisis multivariante por regresión logística de los factores predictores, tanto ser mayor de 30 años (OR: 3,6; IC 95%: [1,1-11];p=0,032) como el nivel de estudios secundarios frente a estudios superiores (OR 2,8; IC 95%:[1,1-7];p=0,026), se mostraron como factores riesgo para debutar con sida al inicio del seguimiento. No se observaron diferencias en cuanto al sexo, la región de origen ni la vía de transmisión.

En el análisis estratificado por sexos en los varones la edad fue el único factor predictor de tener sida al diagnóstico (ser mayor de 40 años, OR:10,2 [3,0-34,6], p=0,000), mientras que en las mujeres no se observaron factores predictores significativos.

**Tabla 62. Factores predictivos de sida al inicio**

		Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Sexo</b>	<i>Hombre</i>	1			
	Mujer	0,9 (0,4-1,8)	0,703		
<b>Grupo de edad</b>	$\leq 30$	1		1	
	31-40	3,6 (1,2-10,9)	<b>0,026</b>	3,5 (1,1- 11,0)	<b>0,032</b>
	> 40	10,4 (3,6-30,1)	<b>0,000</b>	10,5 (3,5-31,3)	<b>0,000</b>
<b>Origen</b>	<i>España</i>	1			
	Extranjero	0,7 (0,4-1,3)	0,261		
<b>Nivel de estudios</b>	No consta	2,1 (1,0-4,4)	0,061	2,5 (1,1-5,8)	<b>0,036</b>
	Sin estudios/Primarios	3,3 (1,3-8,4)	<b>0,011</b>	2,9 (1,0-8,5)	0,056
	Secundarios	2,2 (1,0-4,9)	0,055	2,8 (1,1-7,0)	<b>0,026</b>
	<i>Superiores</i>	1			
<b>Transmisión</b>	<i>HSH</i>	1			
	ADVP	0,8 (0,2-2,9)	0,763	No significativo	
	Heterosexual	1,7 (0,9-3,1)	0,092		

Tabla 63. Factores predictivos de sida al inicio estratificado por sexo

			Varón				Mujer	
			Univariante		Multivariante		Univariante	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Grupo de edad	≤ 30		1		1		1	
	31-40		3,9 (1,1- 13,9)	<b>0,038</b>	3,1 (0,9- 11,6)	0,084	2,7 (0,3- 27,6)	0,400
	> 40		11,8 (3,5- 39,9)	<b>0,000</b>	10,2 (3,0- 34,6)	<b>0,000</b>	6,1 (0,7- 55,9)	0,110
Origen	España		1				1	
	Extranjero		0,6 (0,3- 1,2)	0,164			1,4 (0,3- 6,1)	0,639
Nivel de estudios	No consta		1,9 (0,9- 4,3)	0,111	No significativo		3,5 (0,3- 36,6)	0,288
	Sin estudios /		3,7 (1,4- 10,0)	<b>0,010</b>			2,6 (0,1- 45,7)	0,513
	Primaria							
	Secundarios		2,0 (0,8- 4,7)	0,134			4,3 (0,5- 41,5)	0,204
Transmisión	Superiores		1				1	
	HSH		1		No significativo		1	
	ADVP		0,9 (0,3- 3,2)	0,895				
	Heterosexual		2,0 (1,0- 4,0)	0,056			2,0E+08 (0,0)	0,999

### 5.5 Consecuencias de presentación con diagnóstico de sida basal.

La probabilidad acumulada a los a 10 años de seguimiento de padecer alguna nueva EAS en los pacientes con sida al inicio del seguimiento fue mayor en el grupo de los pacientes que presentaban sida basal respecto a los que no (15% frente al 9%; p=0,109), sin embargo estas diferencias no mostraron significación estadística.

La probabilidad de sufrir alguna ENOS a los 10 años de seguimiento también fue mayor en el grupo de pacientes con sida basal frente a los pacientes sin sida al inicio del seguimiento (42% vs 34%; p =0,312), sin que estas diferencias alcanzasen la significación.

Tampoco se mostraron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de presentar el evento combinado EAS/ENOS en el grupo de pacientes con sida al diagnóstico frente a los que no lo presentaban (45% vs 37%; p= 0,191).

No se observaron diferencias en cuanto a mortalidad durante el seguimiento en ambos grupos de pacientes

En el análisis de regresión de Cox univariante el estadio sida inicial no se mostró como factor de riesgo ni para la aparición de EAS durante el seguimiento, ni para la aparición de

ENOS, ni para el evento combinado EAS/ENOS. Tampoco se mostró como factor de riesgo de mortalidad.

**Tabla 64. Valor predictivo de la presentación en estadio sida respecto al desarrollo de eventos sida/ENOS y muerte**

Análisis univariante		No sida	Sida	p
EAS	HR (IC95%)	1	2,1 (0,8-5,1)	0,117
ENOS	HR (IC95%)	1	1,3 (0,7-2,4)	0,314
Muerte	HR (IC95%)	1	1,8 (0,5-6,3)	0,391
Evento EAS/ENOS	HR (IC95%)	1	1,4 (0,8-2,4)	0,193

Figura 26. Supervivencia libre de EAS

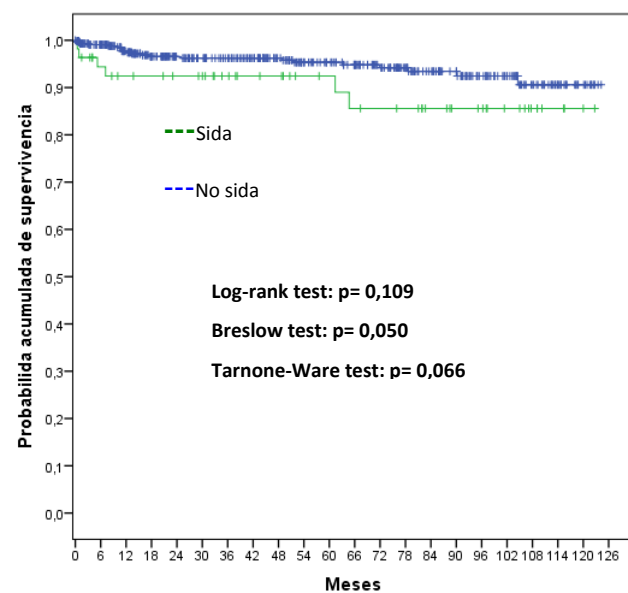


Tabla 65. Número de eventos sida

	Nº eventos	Total
No sida	21	444
Sida	6	55
Total	27	499

Figura 27. Supervivencia libre de ENOS

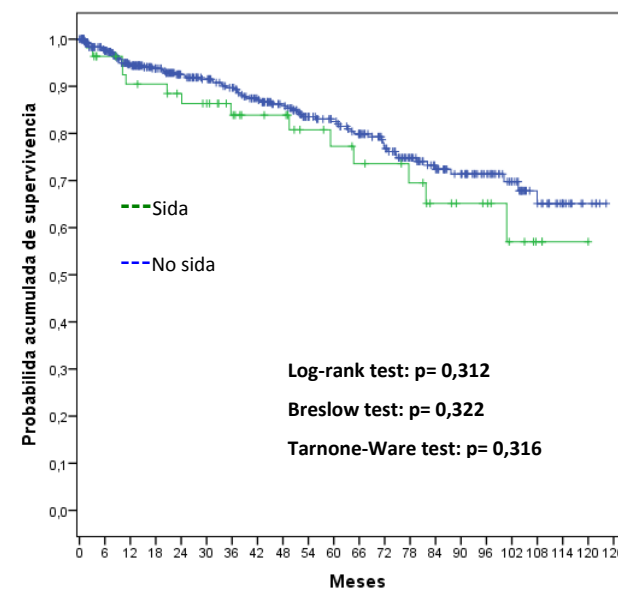


Tabla 66. Número de eventos sida/ENOS

	Nº eventos	Total
No sida	73	444
Sida	14	55
Total	87	499

Figura 28. Probabilidad de supervivencia

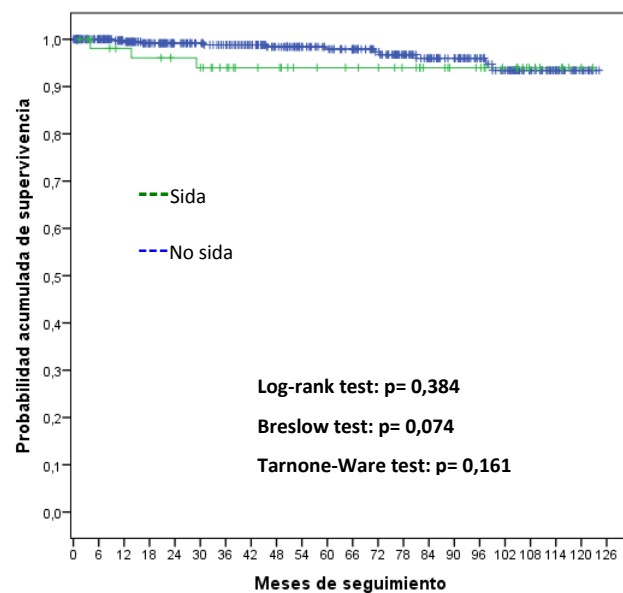


Figura 29. Supervivencia libre de eventos EAS/ENOS

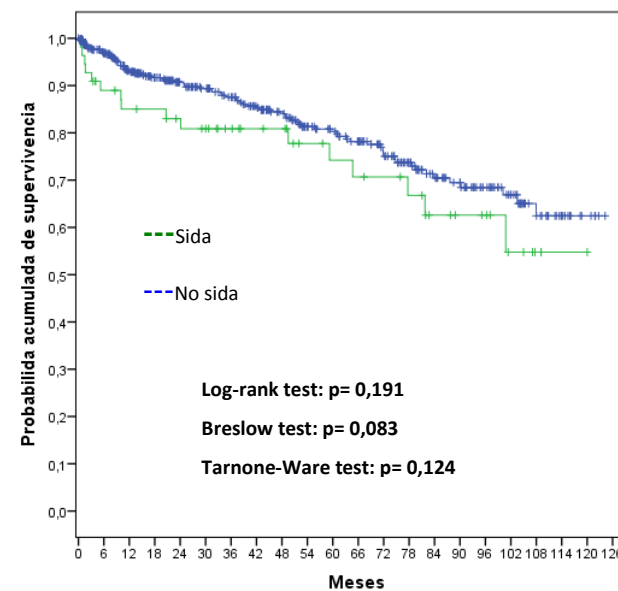


Tabla 67. Número de muertes

	Nº eventos	Total
No sida	11	444
Sida	3	55
Total	14	499

Tabla 68. Número de eventos sida/ENOS

	Nº eventos	Total
No sida	81	444
Sida	16	55
Total	97	499





## PARTE II. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO

### 1.Tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio en la cohorte general.

De los pacientes incluidos en la cohorte el 88% (n=439) iniciaron terapia antirretroviral (TAR) durante el seguimiento, mientras que un 12% (n=60) no recibieron ningún tratamiento. La mediana de tiempo desde la entrada en la cohorte hasta el inicio del TAR fue de 1,11 meses (RIC:0,46-8,23).

La pareja de análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) más utilizada como terapia de inicio fue el tenofovir difumarato/emtricitabina (TDF+FTC) prescrita hasta en el 75% (n=327) de los pacientes. En el resto de los casos, un 8% (n=35) de los pacientes inició con tenofovir difumarato+lamivudina (TDF+3TC), un 5,8% (n=25) con abacavir/lamivudina (ABC/3TC), un 4,8% (n=21) con zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) y el 6,4% restante con otras pautas minoritarias. (tabla 51)

Respecto al tercer fármaco utilizado en el tratamiento de inicio, el efavirenz fue el más prescrito hasta en un 44,2% de los pacientes, seguido del lopinavir/ritonavir en un 23,5% de los casos y del darunavir/ritonavir en un 11,8% de los casos. Un 6,2% de los pacientes iniciaron tratamiento con raltegravir, y en menor medida un 3,4% con rilpivirina y un 2,5% con dolutegravir.

Así pues, los inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos (ITINN) fueron la familia más utilizada como terapia de inicio en un 47,6% de los casos, seguidos de los inhibidores de la proteasa (IP) en un 39,9% de los casos y en último lugar los inhibidores de la integrasa (II) en un 8,7% de los casos.

En las siguientes tablas se pueden ver las pautas de tratamiento antirretroviral más utilizadas. (tablas 69, 70 ,71 y 72) y en la tabla 73 se describen los fármacos utilizados.

Tabla 69. Clasificación de TAR de inicio por familias

FAMILIA DEL TERCER FÁRMACO	N	%
ITINN	209	44,2
IP	175	39,9
II	38	8,7
Otros	17	3,9
<b>Total</b>	<b>438</b>	<b>100</b>

Tabla 70. Pareja de ITIAN utilizadas en el TAR de inicio

PAREJA DE ITIAN	N	%
TDF/FTC	327	75
TDF+3TC	35	8
ABC/3TC	25	5,8
AZT/3TC	21	4,8
Otros	31	6,4
<b>Total</b>	<b>439</b>	<b>100</b>

Tabla 71. Tercer fármaco más utilizado en la cohorte

TERCER FARMACO	N	%
EFV	194	44,2
RPV	15	3,4
LPV/r	103	23,5
DRV	52	11,8
RAL	27	6,2
DTG	11	2,5
<b>Subtotal</b>	<b>402</b>	
Otras pautas	37	8,4
<b>Total pacientes con TAR</b>	<b>439</b>	<b>100,0</b>

Tabla 72. Pautas utilizadas en la cohorte

TAR DE INICIO	N	%
<b><u>PAUTA PREFERENTES</u></b>		
EFV+TDF+FTC	155	<b>35,3</b>
RPV/TDF/FTC	15	<b>3,4</b>
LPV/r+TDF/FTC	70	<b>15,9</b>
DRV+TDF/FTC	50	<b>11,4</b>
RAL+TDF/FTC	26	<b>5,9</b>
<b><u>OTRAS PAUTAS</u></b>		
EFV+ABC+3TC	4	<b>0,9</b>
EFV+TDF+3TC	29	<b>6,6</b>
EFV+AZT+3TC	6	<b>1,4</b>
LPV/r+ABC/3TC	9	<b>2,1</b>
LPV/r+AZT+3TC	15	<b>3,4</b>
LPV/r+TDF+3TC	6	<b>1,4</b>
LPV/r+d4t +3TC	3	<b>0,7</b>
ATV+TDF/FTC	2	<b>0,5</b>
ATV+ABC+3TC	2	<b>0,5</b>
DRV+ABC+3TC	2	<b>0,5</b>
FAPV+ABC+3TC	5	<b>1,1</b>
Otros IP	11	<b>2,5</b>
RAL+ ABC+3TC	1	<b>0,2</b>
DTG+TDF/FTC	9	<b>2,1</b>
DTG+ ABC+3TC	2	<b>0,5</b>
Otros	17	<b>3,9</b>
Total	439	<b>100,0</b>

Tabla 73. Fármacos antirretrovirales más utilizados en la cohorte

FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	N	% sobre el total de fármacos (N= 897)	% sobre el total de pacientes (N= 439)
ABC	5	0,6	1,1
3TC	52	5,8	11,8
FTC	18	2	4,1
D4T	4	0,4	0,9
TDF	53	5,9	12,1
AZT	5	0,6	1,1
TDF/FTC	193	21,5	44
ABC/3TC	21	2,3	4,8
AZT/3TC	24	2,7	5,5
EFV	85	9,5	19,4
TDF/FTC/EFV	110	12,3	25,1
TDF/FTC/RPV	15	1,7	3,4
ATV/r	4	0,4	0,9
DRV/r	59	6,6	13,4
RTV	71	7,9	16,2
NVF	8	0,9	1,8
FPV	5	0,6	1,1
SQV	2	0,2	0,5
TPV	1	0,1	0,2
LPV/r	105	11,7	23,9
RAL	36	4	8,2
DTG	11	1,2	2,5
TDF/FTC/ENV/Cobi	3	0,3	0,7
Otros	7	0,8	1,6
<b>Total</b>	<b>897</b>	<b>100,0</b>	

## 2.Cambio de la primera pauta de TAR

En el 55,8% (n=245) de los pacientes tratados (n= 439) se modificó la pauta inicial de TAR, con una mediana de tiempo hasta el cambio o interrupción de 16,30 meses (RIC 6.07-35,54). Si excluimos la simplificación como motivo de cambio la mediana aumenta hasta 22,07 meses (RIC 6,66-49,31). La mediana global de seguimiento de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral fue de 45,05 meses (RIC: 16,3-78,43)

Los principales motivos de cambio fueron: simplificación (49,4%), toxicidad (28,6%), decisión médica no especificada (15,9%), fallo del tratamiento (5,7%) y abandono (5,3%). (tabla 74)

**Tabla 74. Motivos de cambio del TAR de inicio**

	N	%
Simplificación	121	49,4
Toxicidad/efectos secundarios	70	28,6
Decisión médica no especificada	39	15,9
Fracaso tratamiento (viroológico, inmunológico, clínico)/Resistencias	14	5,7
Abandono por el paciente	13	5,3
Embarazo	7	2,9
Entrada en ensayo clínico	8	3,3
Otras causas	11	4,5
No se sabe	3	1,2

% calculado sobre los 245 que cambian algún fármaco del TAR.

El 49,8% de los pacientes que iniciaron el tratamiento con ITINN lo cambiaron o interrumpieron durante el seguimiento, siendo en el 62,5% de los casos la simplificación el principal motivo y la toxicidad en el 21,2% de los casos.

El 73,1% de los pacientes que iniciaron tratamiento con IP cambiaron a otra pauta o interrumpieron el TAR durante el seguimiento, siendo la principal causa también la simplificación (40,6%), y en segundo lugar la toxicidad (35,2%).

Sólo un 26,3% de los pacientes que iniciaron tratamiento con II cambiaron o interrumpieron el TAR durante el seguimiento. (tabla 75)

Tabla 75. Motivos de cambio de TAR de inicio por la familia del 3er fármaco utilizado

	ITINN	IP	II
<b>Continúa TAR</b>	105(50,2)	47 (26,9)	28 (73,3)
<b>Cambia TAR</b>	104 (49,8)	128 (73,1)	10 (26,3)
<b>Motivos</b>			
Simplificación	65 (62,5)	52 (40,6)	3 (30)
Toxicidad	22 (21,2)	45 (35,2)	3 (30)
Fracaso	9 (8,7)	2 (1,6)	3 (30)
Abandono	3 (2,9)	9 (7)	0
Embarazo	0	7 (5,5)	0
Ensayo clínico	1 (1)	7 (5,5)	0
Decisión médica no especificada	13 (12,5)	25 (19,5)	1 (10)
Otras causas	4 (3,8)	6 (4,7)	0
Desconocido	0	3 (2,3)	0

En la tabla 76 se muestra la proporción de pacientes que cambian y los motivos de cambio de TAR según el 3er fármacos más utilizados en nuestra cohorte.

En la tabla 77 se puede observar la proporción de pacientes que interrumpen o cambian el TAR por cada fármaco utilizado y los motivos de dichos cambios.

Tabla 76. Motivos de cambio de TAR de inicio según el 3er fármaco utilizado

		EFV	RPV	LPV/r	DRV/r	RAL	DTG
<b>Continúa TAR</b>	n	91	14	17	28	18	10
	(%)	(46,9)	(93,3)	(16,5)	(53,8)	(66,7)	(90,9)
<b>Cambia TAR</b>	n	103	1	86	24	9	1
	(%)	(53,1)	(6,7)	(83,5)	(46,2)	(33)	(9,1)
<b>Motivos</b>							
n (%)	Simplificación	65 (63,1)	0	35 (40,7)	14 (58,3)	3 (33,3)	0
	Toxicidad	21 (20,4)	1 (100)	31 (36)	6 (25)	2 (22,2)	1 (100)
	Fracaso tratamiento	9 (8,7)	0	1 (1,2)	0	3 (33,3)	0
	Abandono	3 (2,9)	0	7 (8,1)	0	0	0
	Embarazo	0	0	2 (2,3)	2 (8,3)	0	0
	Ensayo clínico	1 (1)	0	4 (4,7)	3 (12,5)	0	0
	Decisión médica no especificada	13 (12,6)	0	19 (22,1)	1 (4,2)	1 (11,1)	0
	Otras causas	4 (3,9)	0	5(5,8)	0	0	0
	Desconocido	0	0	3 (3,5)	0	0	0

Tabla 77. Motivos de cambio de TAR de inicio para cada fármaco

	ABC	3TC	FTC	TDF	D4T	AZT	TDF/FTC	ABC/3TC	AZT/3TC	EFV	TDF/FTC/ EFV	TDF/FTC /RPV
<b>Continúa TAR</b>	0	7 (13,5)	4 (22,2)	6 (11,3)	0	2 (40)	94 (48,7)	7 (33,3)	0	7 (8,2)	86 (78,2)	14 (93,3)
<b>Cambia TAR</b>	5 (100)	45 (86,5)	14 (77,8)	47 (88,7)	4 (100)	3 (60)	99 (51,3)	14 (66,7)	24 (100)	78 (91,8)	24 (21,8)	1 (6,7)
<b>Motivos</b>												
Simplificación	0	15 (33,3)	11 (78,6)	27 (57,4)	2 (50)	1 (33,3)	66 (66,7)	6 (42,9)	3 (12,5)	61 (78,2)	1 (4,2)	0
Toxicidad	3 (60)	7 (15,6)	1 (7,1)	4 (8,5)	2 (50)	0	20 (20,2)	2 (14,3)	7 (29,2)	8 (10,3)	13 (54,2)	1 (100)
Fracaso tratamiento	0	2 (4,4)	0	0	0	0	2 (2)	1 (7,1)	0	3 (3,8)	6 (25)	0
Abandono	0	2 (4,4)	1 (7,1)	2 (4,3)	0	1 (33,3)	2 (2)	3 (21,4)	2 (8,3)	1 (1,3)	2 (8,3)	0
Embarazo	0	1 (2,2)	0	0	0	1 (33,3)	1 (1)	0	3 (12,5)	0	0	0
Ensayo clínico	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	0	1 (4,2)	0
Decisión médica no especificada	1 (20)	15 (33,3)	1 (7,1)	11 (23,4)	0	0	3 (3)	2 (14,3)	7 (29,2)	3 (3,8)	0	0
Otras causas	1 (20)	2 (4,4)	0	0	0	0	3 (3)	0	2 (8,3)	2 (2,6)	1 (4,2)	0
Desconocido	0	1 (2,2)	0	1 (2,1)	0	0	0	0	0	0	0	0



Tabla 78. Motivos de cambio de TAR de inicio para cada fármaco. (continuación)

	ATV	DRV	RTV	NVF	FPV	SQV	TPV	LPV/r	RAL	DTG	TDF/FTC/ EVG/cobi	Otros
<b>Continúa TAR</b>	1 (25)	37 (62,7)	44 (62)	0	1 (20)	0	0	26 (24,8)	25 (69,4)	10 (90,9)	2 (66,7)	7 (100)
<b>Cambia TAR</b>	3 (75)	22 (37,3)	27 (38)	8 (100)	4 (80)	2 (100)	1 (100)	79 (75,2)	11 (30,6)	1 (9,1)	1 (33,3)	0
<b>Motivos</b>												
Simplificación	0	13 (59,19)	13 (48,1)	0	2 (50)	0	0	23 (29,1)	4 (36,4)	0	0	0
Toxicidad	0	5 (22,7)	7 (25,9)	3 (37,5)	2 (50)	0	1 (100)	26 (32,9)	2 (18,2)	1 (100)	0	0
Fracaso tratamiento	1 (33,3)	0	1 (3,7)	0	0	0	0	0	3 (27,3)	0	00	0
Abandono	2 (66,7)	0	2 (7,4)	0	0	0	0	7 (8,9)	0	0	1 (100)	0
Embarazo	0	1 (4,5)	3 (11,1)	2 (25)	0	1 (50)	0	1 (1,3)	0	0	0	0
Ensayo clínico	0	2 (9,1)	0	0	0	0	0	4 (5,1)	0	0	0	0
Decisión médica no especificada	0	1 (4,5)	1 (3,7)	2 (25)	0	1 (50)	0	11 (13,9)	0	0	0	0
Otras causas	0	0	0	1 (12,5)	0	0	0	5 (6,3)	1 (9,1)	0	0	0
Desconocido	0	0	0	0	0	0	0	2 (2,5)	0	0	0	0

### 3.Tratamiento antirretroviral de inicio en los pacientes presentadores tardíos

El 98,8% de los pacientes presentadores tardíos recibió TAR frente al 78% de los no presentadores tardíos ( $P<0,001$ ).

La distribución de las pautas de TAR empleadas difería de forma significativa entre ambos grupos:

Los PPT iniciaron con más frecuencia tratamiento con TDF/FTC+LPV/r respecto a los PNPT (29,5% frente a 15%), así como con TDF/FTC+ RAL (12,2% frente a 4,4%), sin embargo el uso de TDF/FTC+ RPV fue inferior que en los PNPT (1,9% frente a 7,5%);  $p<0,001$ .

Estas diferencias también se encontraron al comparar los tratamientos según el tercer fármaco utilizado, sin embargo no se obtuvieron diferencias entre ambos grupos de pacientes al analizar los tratamientos según la familia del tercer fármaco empleado (ITINN IPs o II). (tabla 79)

El 67,5% de los PPT cambiaron o interrumpieron (por cualquier motivo) la primera pauta de tratamiento antirretroviral durante el seguimiento, frente al 42,1% de los PNPT ( $p<0,001$ ).

Al excluir los cambios por simplificación, también la modificación o interrupción del TAR fue más frecuente en el grupo de los PPT (40,5% frente a un 26,7%).

Entre los motivos para el cambio o interrupción, la simplificación (36,3%) y la decisión médica no especificada (12,2%) fueron más frecuentes en los PPT frente a los PPNPT (17,3% y 5% respectivamente). Tabla 79

### 4.Tratamiento antirretroviral de inicio en los pacientes con enfermedad avanzada.

Todos los pacientes con enfermedad avanzada recibieron TAR frente al 82,7% de los pacientes sin EA ( $P<0,001$ ).

Se encontraron diferencias entre ambos grupos entre las pautas de inicio más utilizadas:

Los PEA iniciaron tratamiento con más frecuencia con TDF/FTC+LPV/r respecto a los pacientes sin EA (36,5% frente a 15,9%), así como con TDF/FTC+ RAL (13,5% frente a 5,9%),

sin embargo el uso de TDF/FTC+ EFV fue menos frecuente que en los pacientes sin EA (37,5% frente a 54,1%);  $p<0,001$ .

Al comparar las pautas de TAR según el tercer fármaco utilizado, se observó que las pautas con LPV/r eran más frecuentes en los PPEA (35,7% vs 20,1%) así como las pautas con RAL (9,1% vs 5,4%), mientras que las pautas con DRV/r eran menos utilizadas en este subgrupo (8,4% vs 15,4%);  $p<0,001$ .

No se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes al realizar el análisis según la familia del tercer fármaco utilizado (NN, IP o II).

El 70,4% de los PEA cambiaron o interrumpieron (por cualquier motivo) la primera pauta de tratamiento antirretroviral durante el seguimiento, frente al 48,1% de los pacientes sin EA. ( $p<0,001$ ).

Al excluir los cambios por simplificación, también la modificación o interrupción del TAR fue más frecuente en el grupo de los pacientes con EA (41,4% frente a un 30,3% de los pacientes sin EA);  $p=0,020$ .

Entre los motivos para el cambio o interrupción, la simplificación (40,8%) y la decisión médica no especificada (15,8%) fueron más frecuentes en los PEA frente a los que no la presentaban (20,6% y 5,2% respectivamente). (tabla 80)

Tabla 79. Diferencias respecto al TAR de inicio entre PPT y PNPT

		No Presentador tardío (N= 259)		Presentadores tardíos (N= 240)		p
		N	%	N	%	
Recibe TAR	No	57	22,0	3	1,3	< 0,001
	Sí	202	78,0	237	98,8	
Pautas de TAR preferentes	EFV+TDF+FTC	87	54,4	68	43,6	< 0,001
	LPV/r+TDF/FTC	24	15,0	46	29,5	
	DRV+TDF/FTC	30	18,8	20	12,8	
	RAL+TDF/FTC	7	4,4	19	12,2	
	RPV/TDF/FTC	12	7,5	3	1,9	
TAR según 3er fármaco	EFV	89	48,9	105	47,7	< 0,001
	RPV	12	6,6	3	1,4	
	LPV/r	31	17,0	72	32,7	
	DRV	32	17,6	20	9,1	
	RAL	8	4,4	19	8,6	
	DTG	10	5,5	1	0,5	
TAR según familia del 3er fármaco	NN	101	50,0	108	45,6	0,618
	IP	74	36,6	101	42,6	
	II	18	8,9	20	8,4	
	Otros	9	4,5	8	3,4	
Cambio de TAR	No	117	57,9	77	32,5	< 0,001
	Sí	85	42,1	160	67,5	
	Algún fármaco	14	6,9	24	10,1	
	Todo el TAR	71	35,1	136	57,4	
Cambio de TAR (sin simplificación)*	No	148	73,3	141	59,5	0,003
	Sí	54	26,7	96	40,5	
Motivos de cambio de TAR ¥	Simplificación	35	17,3	86	36,3	< 0,001
	Toxicidad	29	14,4	41	17,3	0,434
	Fracaso	5	2,5	9	3,8	0,588
	Abandono	4	2,0	9	3,8	0,398
	Embarazo	7	3,5	0	0,0	0,004
	Ensayo clínico	2	1,0	6	2,5	0,297
	Decisión médica no especificada	10	5,0	29	12,2	0,011
	Otras causas	2	1,0	9	3,8	0,071
	Desconocido	0	0,0	3	1,3	0,253

\*No se consideran cambios aquellas pautas en las que todos los fármacos se hayan cambiado por simplificación.// ¥ Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que reciben TAR (n=439; PPT=237 y PNPT=202)

Tabla 80. Diferencias respecto al TAR de inicio entre los PPEA y sin PEA

		No enfermedad avanzada (N= 347)		Enfermedad avanzada (N= 152)		p
		N	%	N	%	
Recibe TAR	No	60	17,3	0	0,0	< 0,001
	Sí	287	82,7	152	100,0	
Pautas de TAR preferentes	EFV+TDF+FTC	119	54,1	36	37,5	< 0,001
	KAL+TDF/FTC	35	15,9	35	36,5	
	DRV+TDF/FTC	38	17,3	12	12,5	
	RAL+TDF/FTC	13	5,9	13	13,5	
	RPV/TDF/FTC	15	6,8	0	0,0	
TAR según 3er fármaco	EFV	127	49,0	67	46,9	< 0,001
	RPV	15	5,8	0	0,0	
	LPV/r	52	20,1	51	35,7	
	DRV	40	15,4	12	8,4	
	RAL	14	5,4	13	9,1	
	DOL	11	4,2	0	0,0	
TAR según familia del 3er fármaco	NN	142	49,5	67	44,1	0,404
	IP	107	37,3	68	44,7	
	II	25	8,7	13	8,6	
	Otros	13	4,5	4	2,6	
Cambio de TAR	No	149	51,9	45	29,6	< 0,001
	Sí	138	48,1	107	70,4	
	Algún fármaco	21	7,3	17	11,2	< 0,001
	Todo el TAR	117	40,8	90	59,2	
Cambio de TAR (sin simplificación)*	No	200	69,7	89	58,6	0,020
	Sí	87	30,3	63	41,4	
Motivos de cambio de TAR ¥	Simplificación	59	20,6	62	40,8	< 0,001
	Toxicidad	44	15,3	26	17,1	0,681
	Fracaso	15	5,2	24	15,8	< 0,001
	Abandono	7	2,4	7	4,6	0,257
	Embarazo	9	3,1	4	2,6	1,000
	Ensayo clínico	7	2,4	0	0,0	0,101
	Decisión médica no especificada	5	1,7	3	2,0	1,000
	Otras causas	4	1,4	7	4,6	0,054
	Desconocido	1	0,3	2	1,3	0,276

\*No se consideran cambios aquellas pautas en las que todos los fármacos se hayan cambiado por simplificación.// ¥ Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que reciben TAR (n=439; EA=152 y sin EA=287)

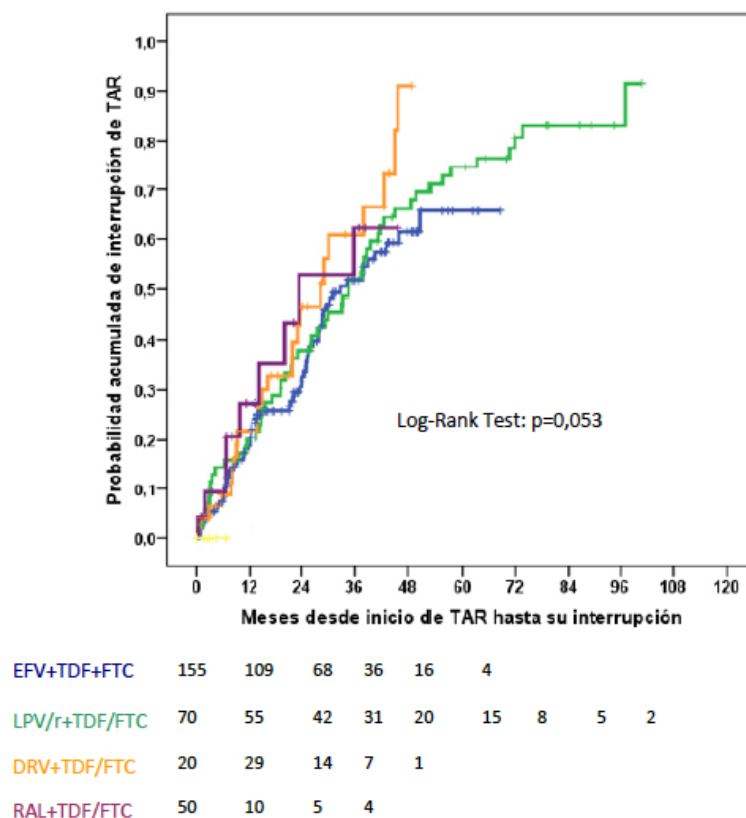
## 5. Durabilidad del TAR de inicio

### 5.1. Probabilidad de interrupción o cambio (por cualquier motivo) de la primera pauta de TAR en función del tratamiento pautado:

a) Según pautas de TAR preferentes: No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de cambio de TAR de inicio por cualquier motivo según las pautas preferentes utilizadas. La probabilidad de cambio o interrupción de TAR a los 4 años fue del 63% (IC95%: 52-73) en los pacientes con TDF/FTC + EFV, del 66% (IC95%: 54-78) en los pacientes con TDF/FTC+LPV/r, del 86% (IC95%: 70-100) en los pacientes que recibían TDF/FTC+DRV/r y del 60% (IC95%: 32-87) en los pacientes que recibieron TDF/FTC+RAL.

**Tabla 81. Tiempo hasta el cambio o interrupción del TAR de inicio según pauta preferentes**

Pautas de TAR preferentes	Mediana (RIC) (meses)
EFV+TDF+FTC	32,8 (24,6-40,9)
LPV/r+TDF/FTC	34,6 (26,0-43,2)
DRV+TDF/FTC	28,2 (20,3-36,2)
RAL+TDF/FTC	23,4 (0,9-46,0)

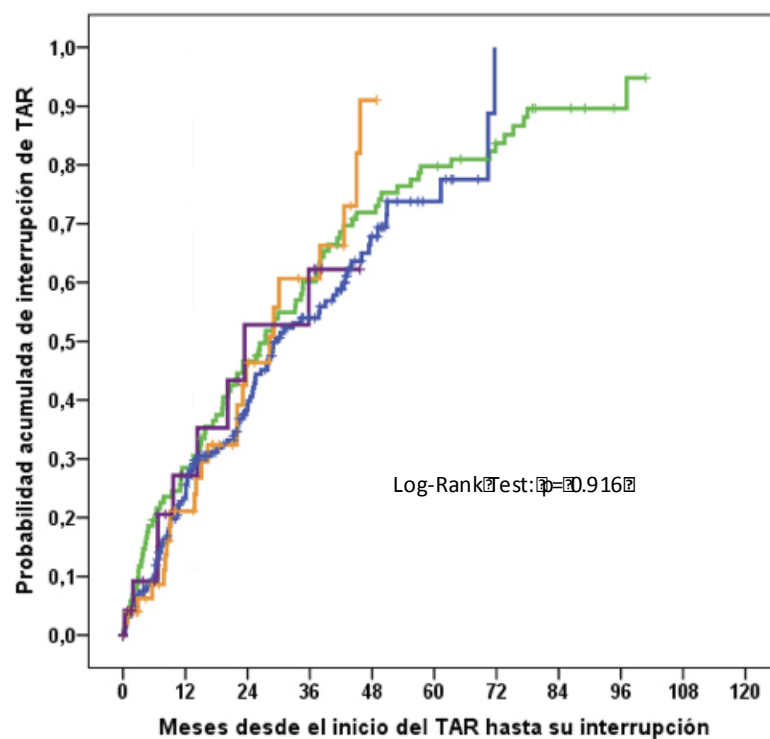


**Figura 30. Probabilidad de cambio o interrupción del TAR de inicio según pauta preferente**

- b) Según pautas de TAR agrupadas por 3er fármaco: Tampoco se observaron diferencias significativas en la probabilidad de cambio de TAR de inicio por cualquier motivo según las pautas agrupadas por 3er fármaco utilizado. La probabilidad de cambio o interrupción de TAR a los 4 años fue del 68% (IC95%: 59-76) en los pacientes con EFV, del 72% (IC95%: 63-81) en los pacientes con LPV/r, del 86% (IC95%: 70-100) en los pacientes que recibían DRV/r y del 59% (IC95%: 32-87) en los pacientes que recibieron RAL.

**Tabla 82. Tiempo hasta el cambio o interrupción de TAR de inicio según del 3er fármaco**

Pautas de TAR según 3er fármaco	Mediana (RIC)
EFV	29,6 (21,0-38,3)
LPV/r	27,5 (17,8-37,1)
DRV	28,2 (20,3-36,1)
RAL	23,4 (0,9-46,0)



EFV	194	131	81	49	22	7	2	2
LPV/r	103	72	53	38	25	18	22	5
DRV/r	52	29	14	7	1	2	2	2
RAL	27	10	5	4	2	2	2	2

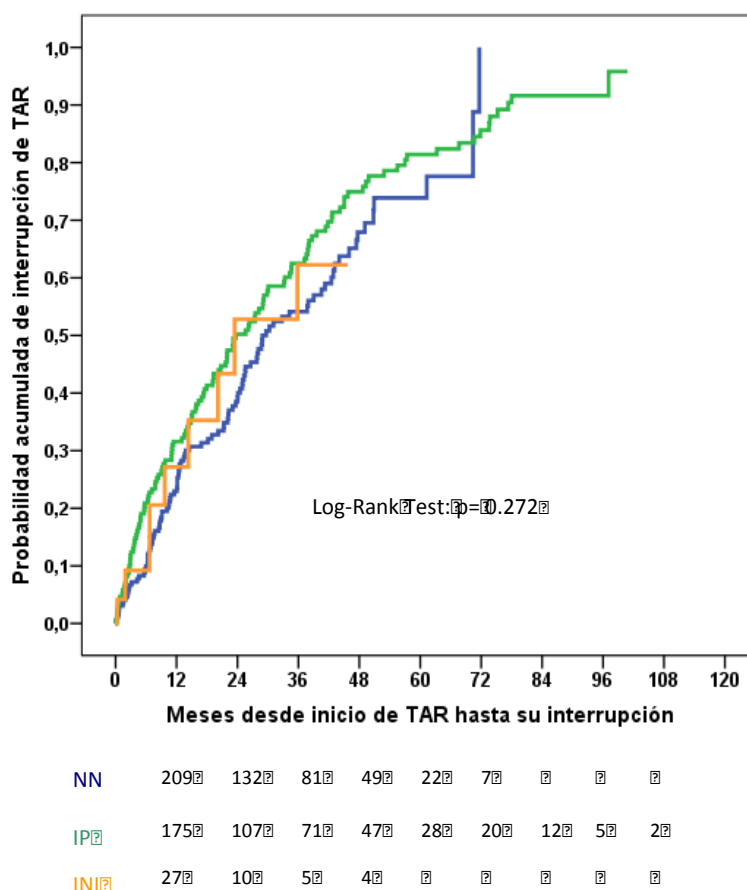
**Figura31. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR según 3er fármaco**



c) Según pautas de TAR agrupadas por familia del 3er fármaco: No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de cambio de TAR de inicio por cualquier motivo según las pautas agrupadas por familia del 3er fármaco utilizado. La probabilidad de cambio o interrupción de TAR a los 4 años fue del 74% (IC95%: 64-83) en los pacientes con NN, del 81% (IC95%: 74-88) en los pacientes con IP, y los II no alcanzaron el seguimiento a los 48 meses, siendo la probabilidad de cambio o interrupción a los 3 años del 59% (IC95%: 32-87).

**Tabla 83. Tiempo hasta cambio o interrupción de TAR de inicio según la familia del 3er del fármaco**

Pautas de TAR según familia del 3er fármaco	Mediana (RIC)
NN	28,9 (19,6-38,2)
IP	23,7 (17,7-29,7)
II	23,4 (0,9-46,0)



**Figura 32. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR según familia del 3er fármaco**

### 5.2. Factores predictores de interrupción o cambio (por cualquier motivo) del TAR de inicio.

Se realizó un análisis de factores predictivos de cambio (por cualquier motivo) o interrupción en función de la familia del tercer fármaco utilizado (modelo 1) y en función del tercer fármaco utilizado en la pauta de TAR (modelo 2).

En los pacientes con presentación tardía se observó una probabilidad 1,5 veces mayor (IC95%:1,1-1,9;  $p=0,005$ ) respecto a los que no la tenían, de cambiar o interrumpir el TAR por cualquier motivo considerando las pautas de TAR de inicio en función de la familia del tercer fármaco (modelo 1) y 1,6 veces mayor (IC95%:1-2,7;  $p=0,047$ ) considerando los cambios en función del tercer fármaco utilizado (modelo 2).

En el modelo 1, la probabilidad de cambio o interrupción del TAR de inicio fue mayor en las mujeres frente a los hombres (HR: 1,4; IC95%: [1-1,9];  $p=0,040$ ). (tabla 84)

Tabla 84. Factores predictivos de interrupción o cambio del TAR de inicio

		Análisis univariante		Análisis multivariante			
				Modelo 1		Modelo 2	
		HR (IC 95%)	p	HR(IC95%)	p	HR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	1		1		No significativo	
	Mujer	1,4 (1,1-1,9)	<b>0,016</b>	1,4 (1,0-1,9)	<b>0,040</b>		
Grupo de edad	≤ 30	1					
	31-40	0,8 (0,6-1,1)	0,250				
	> 40	0,8 (0,6-1,1)	0,140				
Origen	España	1					
	Extranjero	1,2 (0,9-1,5)	0,223				
Nivel de estudios	Primarios	1					
	Secundarios	1,2 (0,8-2,0)	0,382				
	Superiores	0,9 (0,5-1,5)	0,676				
	No consta	0,7 (0,4-1,2)	0,189				
Transmisión	HSH	1					
	ADVP	0,8 (0,5-1,3)	0,359				
	Heterosexual	1,1 (0,8-1,4)	0,528				
Estadio CDC	A	1					
	B	0,9 (0,7-1,3)	0,745				
	C	1,2 (0,9-1,7)	0,231				
CD4<350 al inicio	No	1		No significativo		No significativo	
	Sí	1,4 (1,1-1,9)	<b>0,021</b>				
Presentador tardío	No	1		1		1	
	Sí	1,5 (1,2-2,0)	<b>0,002</b>	1,5 (1,1-1,9)	<b>0,005</b>	1,6 (1,2-2,1)	<b>0,002</b>
Enfermedad avanzada	No	1					
	Sí	1,4 (1,1-1,7)	<b>0,020</b>				
TAR según 3er fármaco	EFV	1				No significativo	
	LPV/r	1,1 (0,8-1,5)	0,469				
	DRV	1,2 (0,8-1,8)	0,459				
	RAL	1,1 (0,6-2,3)	0,691				
	RPV	1,2 (0,2-8,5)	0,872				
TAR según familia del 3er fármaco	NN	1		No significativo			
	IP	1,2 (0,9-1,6)	0,117				
	INI	1,1 (0,6-2,2)	0,741				

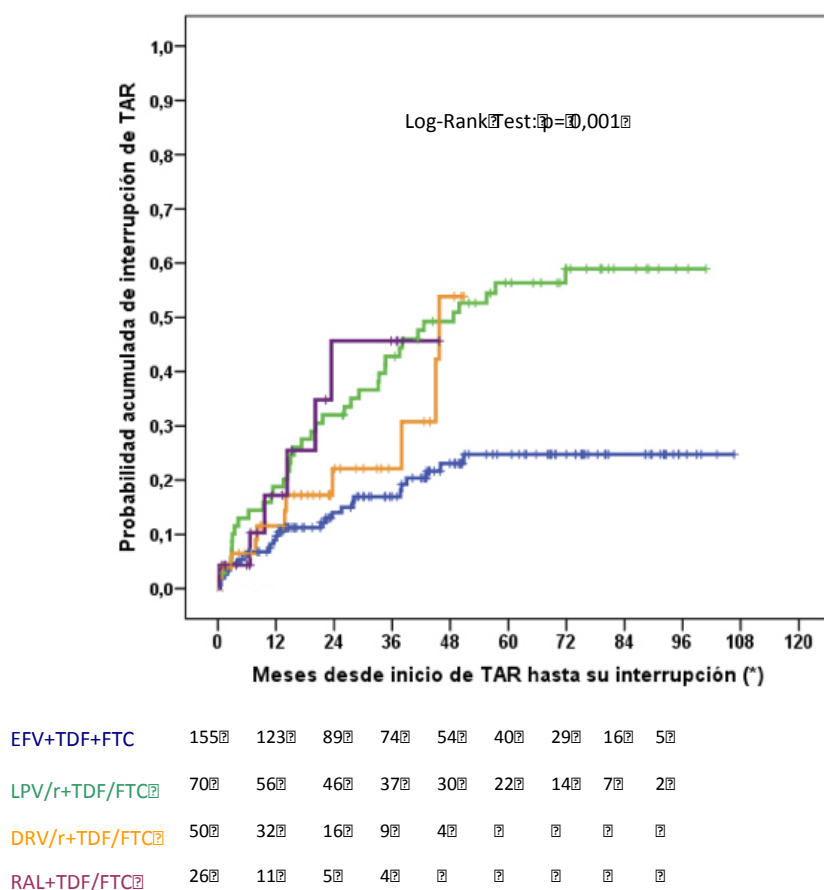
**Modelo 1:** Se incluyen sexo, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según el tercer fármaco

**Modelo 2:** Se incluyen sexo, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según la familia del tercer fármaco.

### 5.3 Probabilidad de cambio (excluyendo la simplificación) o interrupción de la primera pauta de TAR en función del tratamiento pautado:

a) Según pautas de TAR preferentes: la probabilidad de cambiar el TAR de inicio fue significativamente menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con TDF/FTC+EFV respecto al resto de pautas estudiadas, resaltando la diferencia con aquellos que recibieron TDF/FTC+LPV/r. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de cambio de TAR de inicio era del 23% (IC95%: 15-31) en los pacientes que recibían TDF/FTC+EFV, frente al 49% (IC95%: 37-61) en los pacientes que recibían TDF/FTC+LPV/r, del 51% (IC95%: 24-79) en los pacientes que recibían TDF/FTC+DRV/r y del 42% (IC95%: 15-

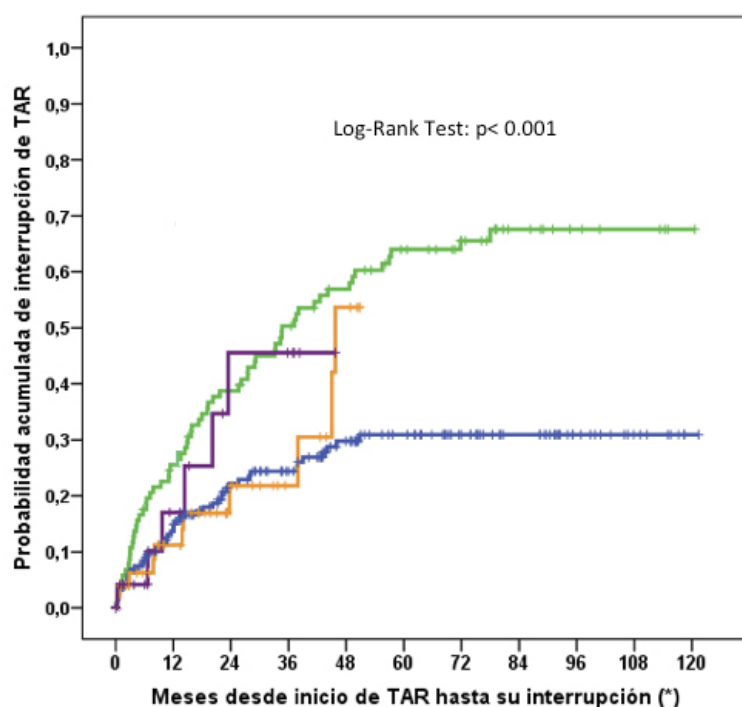
69) en los pacientes que recibieron TDF/FTC+RAL. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de cambio de TAR de inicio fue del 25% (IC95%: 16-33) en los pacientes que recibían TDF/FTC+EFV, frente al 59% (IC95%: 46-71) de los pacientes que recibían TDF/FTC+LPV/r.



**Figura 33. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR según la pauta preferente**

*\*Excluyendo simplificación*

b) Según pautas agrupadas según el 3er fármaco: la probabilidad de cambiar el TAR de inicio fue significativamente menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con EFV respecto al resto de pautas estudiadas, resaltando la diferencia con aquellos que recibieron LPV/r. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de cambio de TAR de inicio era del 30% (IC95%: 22-37) en los pacientes que recibían EFV, frente al 57% (IC95%: 47-67) en los pacientes que recibían LPV/r, del 51% (IC95%: 23-79) en los pacientes que recibían DRV/r y del 42% (IC95%: 14-69) en los pacientes que recibieron RAL. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de cambio de TAR de inicio fue del 31% (IC95%: 23-38) en los pacientes que recibían EFV, frente al 57% (IC95%: 47-67) de los pacientes que recibían LPV/r.



EFV	194	148	107	92	70	55	42	29	16	8
LPV/r	103	74	60	47	38	28	20	11	6	4
DRV/r	52	32	16	9	4					
RAL	27	11	5	4						

**Figura 34. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR de inicio según el 3er fármaco**

*\*Excluyendo simplificación*

c) Según pautas agrupadas por la familia del 3er fármaco: la probabilidad de cambiar el TAR de inicio fue significativamente menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con NN respecto al resto de pautas estudiadas, resaltando la diferencia con aquellos que recibieron IP. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de cambio de TAR de inicio era del 30% (IC95%: 22-37) en los pacientes que recibían NN, frente al 57% (IC95%: 48-65) en los pacientes que recibían IP y del 42% (IC95%: 14-69) en los pacientes que recibían II. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de cambio de TAR de inicio fue del 29% (IC95%: 23-38) en los pacientes que recibían NN, frente al 68% (IC95%: 59-77) de los pacientes que recibían IP.

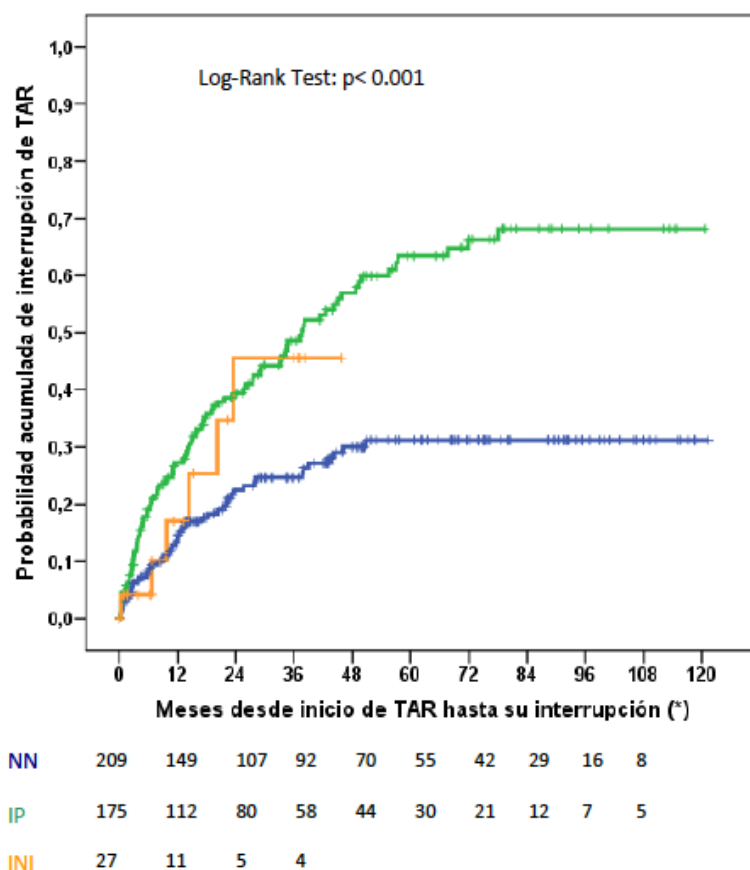


Figura 35. Probabilidad de interrupción o cambio de TAR de inicio según la familia del 3er fármaco

\*Excluyendo simplificación

### 3.6. Factores predictores de cambio (excluyendo la simplificación) o interrupción del TAR de inicio.

Se realizó un análisis de factores predictivos de cambio (excluyendo la simplificación) o interrupción del TAR de inicio en función de la familia del tercer fármaco utilizado (modelo 1) y en función del tercer fármaco utilizado en la pauta de TAR (modelo 2).

Se observó que iniciar tratamiento antirretroviral con LPV/r fue un factor predictivo independiente de cambio (excluyendo la simplificación) o interrupción respecto a iniciar el TAR con EFV (HR 2,6; IC95%: [1,8-3,8],  $p < 0,001$ )

Las mujeres tuvieron una mayor probabilidad de sufrir un cambio o interrupción del TAR de inicio frente a los hombres (HR1,6; IC95%: [1,1-2,3],  $p = 0,012$ ) en el modelo 1.

Ninguna del resto de las variables estudiadas (incluyendo la presentación tardía y enfermedad avanzada) fueron factores predictivos para el cambio de TAR (excluyendo la simplificación). (tabla 85)

Tabla 85. Factores predictivos de interrupción o cambio de TAR de inicio excluyendo la simplificación

FACTORES DE RIESGO DE INTERRUPCIÓN/CAMBIO DE TAR		Análisis univariante		Análisis multivariante			
				Modelo 1		Modelo 2	
		HR (IC 95%)	p	HR(IC95%)	p	HR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	1		1		No significativo	
	Mujer	2,0 (1,4-2,8)	<b>&lt; 0,001</b>	1,6 (1,1-2,3)	<b>0,012</b>		
Grupo de edad	≤ 30	1					
	31-40	1,1 (0,7-1,7)	0,549				
	> 40	1,2 (0,8-1,8)	0,422				
Origen	España	1					
	Extranjero	1,3 (0,9-1,8)	0,138				
Nivel de estudios	Primarios	1					
	Secundarios	0,7 (0,4-1,3)	0,284				
	Superiores	0,8 (0,5-1,4)	0,429				
	No consta	0,4 (0,2-0,7)	0,003				
Transmisión	HSH	1					
	ADVP	0,6 (0,3-1,3)	0,196				
	Heterosexual	1,3 (0,9-1,8)	0,187				
Estadio CDC	A	1					
	B	0,9 (0,6-1,4)	0,720				
	C	1,3 (0,9-2,0)	0,197				
CD4<350 al inicio	No	1		No significativo		No significativo	
	Sí	1,4 (1,0-2,1)	0,069				
Presentador tardío	No	1		No significativo		No significativo	
	Sí	1,3 (0,9-1,8)	0,112				
Enfermedad avanzada	No	1					
	Sí	1,2 (0,8-1,6)	0,343				
TAR según 3er fármaco	EFV	1				1	
	LPV/r	2,5 (1,7-3,7)	<b>&lt; 0,001</b>			2,6(1,8-3,8)	<b>&lt; 0,001</b>
	DRV	1,3 (0,7-2,4)	0,496			1,2(0,6-2,4)	0,582
	RAL	1,8 (0,8-4,3)	0,167			1,9(0,8-4,6)	0,131
	RPV	2,1(0,3-15,7)	0,456			2,2(0,3-16,2)	0,438
TAR según familia del 3er fármaco	NN	1		1			
	IP	2,5 (1,8-3,5)	<b>&lt; 0,001</b>	2,4(1,6-3,4)	<b>&lt;0,001</b>		
	INI	1,8 (0,8-4,2)	0,188	1,7(0,7-4,1)	0,213		

**Modelo 1:** Se incluyen sexo, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según el tercer fármaco

**Modelo 2:** Se incluyen sexo, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según las pautas agrupadas

## 6.Efectividad del tratamiento antirretroviral

### 6.1 Fracaso terapéutico

El 55,4% (215/388) pacientes de la cohorte presentaron fracaso terapéutico a lo largo del seguimiento. La tabla 86 expone los motivos del fracaso.

**Tabla 86. Motivos de fracaso terapéutico**

Motivo de fracaso terapéutico	N
CV siempre detectable / CV detectables consecutivas	36
Cambio de TAR*	68
Muerte	5
Pérdida	31
CV siempre detectable / CV detectables consecutivas + Cambio de TAR*	43
CV siempre detectable / CV detectables consecutivas + Cambio de TAR* + Muerte	3
CV siempre detectable / CV detectables consecutivas + Cambio de TAR* + Pérdida	11
CV siempre detectable / CV detectables consecutivas + Muerte	1
CV siempre detectable / CV detectables consecutivas + Pérdida	7
Cambio de TAR* + Muerte	2
Cambio de TAR* + Pérdida	8
Total	215

\*por causas distintas a la simplificación, el embarazo o entrada en ensayo clínico

La mediana de tiempo estimada hasta presentar el fracaso terapéutico fue de 34,7 meses (25-44). La probabilidad de fracaso terapéutico fue del 32% (IC95%: 27-36) a los 12 meses de seguimiento, del 43% (IC95%: 38-48) a los 2 años de seguimiento y de un 71% (IC95%: 64-77) a los 10 años de seguimiento



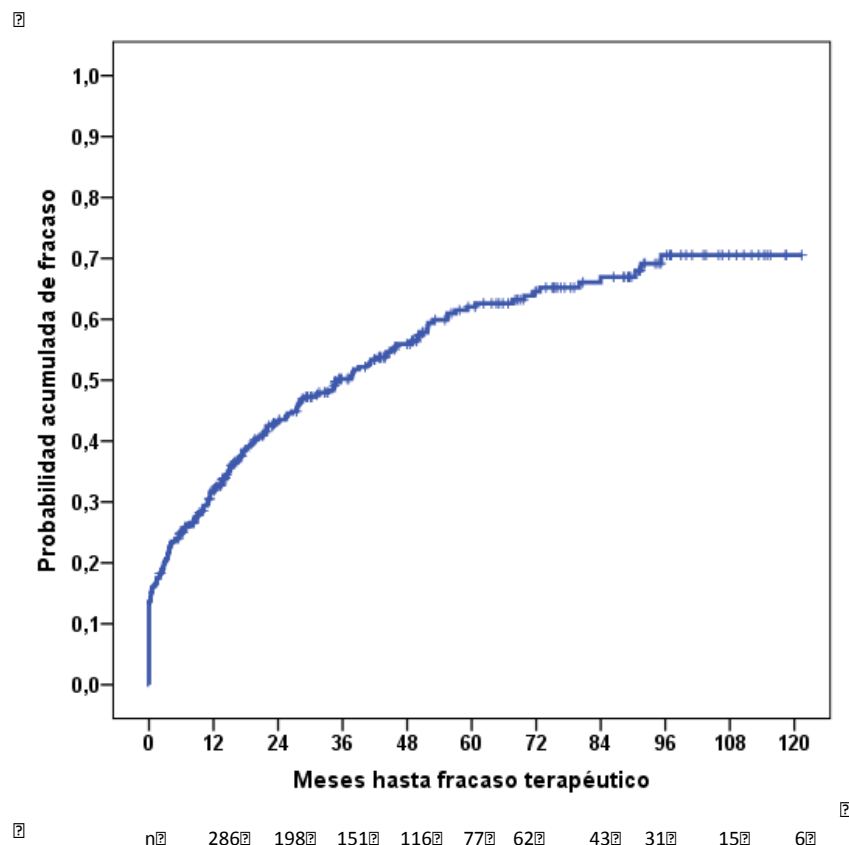


Figura 36: Probabilidad de fracaso terapéutico

#### ■ 6.1.2. Probabilidad de fracaso terapéutico según el tratamiento antirretroviral recibido

a) Según pautas de TAR preferentes: la probabilidad de fracaso terapéutico fue menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con TDF/FTC + EFV respecto al resto de pautas estudiadas. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era del 36% (IC95%: 28-45) en los pacientes que recibían TDF/FTC+EFV, frente al 66% (IC95%: 55-77) en los pacientes que recibían TDF/FTC+LPV/r, del 70% (IC95%: 48-91) en los pacientes que recibían TDF/FTC+DRV/r y del 54% (IC95%: 27-81) en los pacientes que recibieron TDF/FTC+RAL.. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era del 55% (IC95%:41-68) en los pacientes que recibían TDF/FTC+EFV frente al 75% (IC95%: 64-86) en los pacientes que recibían TDF/FTC+LPV/r.

Tabla 87. Fracaso terapéutico según pautas preferentes

Fracaso terapéutico			
TAR	Nº pacientes	Nº de casos	Mediana (meses) (RIC)
EFV+TDF+FTC	147	56	80 (52,5-107,5)
LPV/r+TDF/FTC	70	21	21,7 (8,7-34,6)
DRV+TDF/FTC	44	7	41,1 (17,3-64,9)
RAL+TDF/FTC	20	8	23,4 (-)

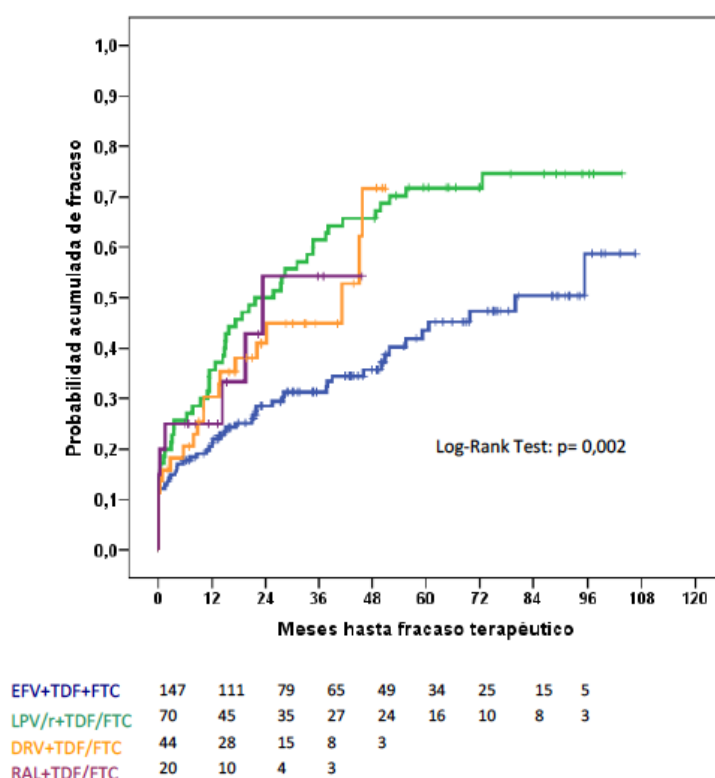


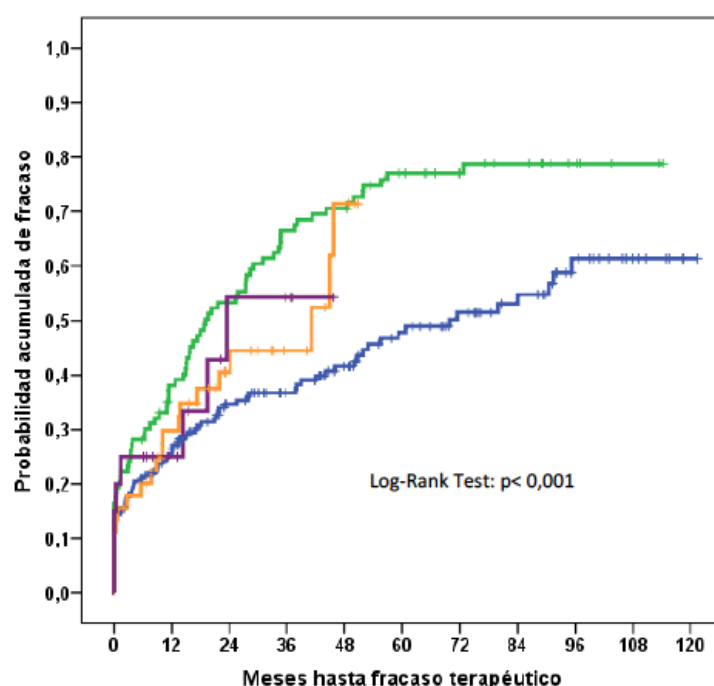
Figura 37. Probabilidad de fracaso terapéutico según pauta de TAR de inicio preferente

b) Según pautas de TAR agrupadas por el 3er fármaco: la probabilidad de fracaso terapéutico fue menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con una pauta con EFV respecto al resto de pautas estudiadas. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era del 42% (IC95%: 24-50) en los pacientes que recibían EFV, frente al 71% (IC95%: 62-80) en los pacientes que recibían LPV/r, del 70% (IC95%: 48-91) en los pacientes que recibían DRV/r y del 54% (IC95%: 27-81) en los pacientes que recibieron RAL. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era

del 61% (IC95%: 51-71) en los pacientes que recibían EFV frente al 79% (IC95%: 71-88) en los pacientes que recibían LPV/r.

Tabla 88. Fracaso terapéutico según 3er fármaco

Fracaso terapéutico			
TAR	Nº pacientes	Nº de casos	Mediana (meses) (RIQ)
EFV	186	85	69,8 (42,5-97,1)
LVP/r	103	78	19,1 (10,3-27,9)
DRV	45	21	41,1 (17,4-64,8)
RAL	20	8	23,4 (-)



EFV	186	133	96	82	64	48	38	28	15	7
LPV/r	103	61	33	29	19	13	10	5	2	
DRV	45	28	15	8	3					
RAL	20	10	4	3						

Figura 38. Probabilidad de fracaso según 3er fármaco

c) Según pautas de TAR agrupadas según familia el 3er fármaco: la probabilidad de fracaso terapéutico fue menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con NN respecto a los IP e II. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era del 42% (IC95%: 34-50) en los pacientes que recibían NN, frente al 71% (IC95%: 64-79) en los pacientes que IP y el 54% (IC95%: 27-81) en los pacientes que recibían II. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era del 61% (IC95%: 51-71) en

los pacientes que recibían EFV frente al 80% (IC95%: 72-87) en los pacientes que recibían LPV/r.

Tabla 89. Fracaso terapéutico según familia del 3er fármaco

Fracaso terapéutico			
TAR	Nº pacientes	Nº de casos	Mediana (meses) RIC
NN	186	85	66,3 (58,0-74,5)
IP	168	117	38,5 (31,5-45,5)
II	20	8	26,7 (17,1-36,3)

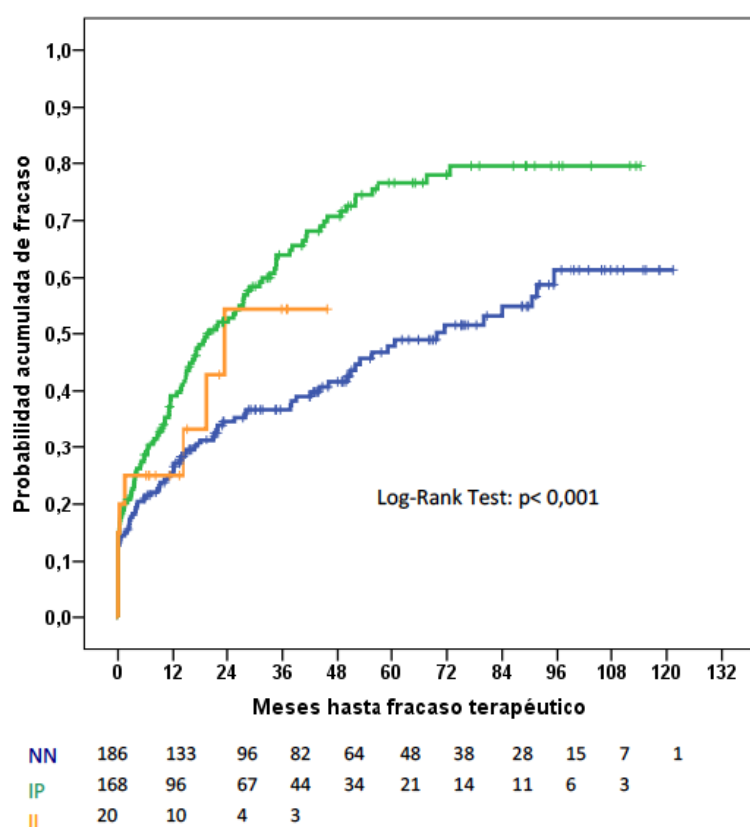


Figura 39. Probabilidad de fracaso terapéutico según familia del 3er fármaco

### ■ 6.1.3. Factores predictores de fracaso terapéutico

Se realizó un análisis de factores predictivos de fracaso terapéutico en función de la familia del tercer fármaco utilizado (modelo 1) y en función del tercer fármaco utilizado en la pauta de TAR (modelo 2).

Los pacientes en tratamiento con LPV/r tuvieron un riesgo 1,9 veces mayor (IC95%: 1,4-2,5;  $p=0,000$ ) de fracaso terapéutico que aquellos en tratamiento con EFV. No se observó mayor fracaso terapéutico con las pautas de DRV o RAL. En la misma línea, los pacientes en

tratamiento con IP tuvieron un riesgo 1,8 mayor (IC95%: 1,4-2,4; p=0,000) de fracaso terapéutico frente a los pacientes que recibían ITINN. No se observó mayor riesgo en los pacientes que recibían inhibidores de la II.

Las mujeres (HR1,4; IC95%: [1-1,9], p=0,046) y los pacientes mayores de 40 años (HR1,5; IC95%: [1-2,7]; p=0,047) presentaron mayor riesgo de fracaso terapéutico. (tabla 90)

Tabla 90. Factores de riesgo de fracaso terapéutico

		Análisis univariante		Análisis multivariante			
				Modelo 1		Modelo 2	
		HR (IC 95%)	p	HR(IC95%)	p	HR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	1		1		No significativo	
	Mujer	1,6 (1,1-2,1)	0,005	1,4 (1,0-1,9)	0,046		
Grupo de edad	≤ 30	1		No significativo		1	
	31-40	1,1 (0,8-1,6)	0,543			1,0 (0,7-1,5)	0,862
	> 40	1,4 (1,0-2,1)	0,046			1,5 (1,0-2,2)	0,047
Origen	España	1					
	Extranjero	1,2 (0,9-1,6)	0,115				
Nivel de estudios	Primarios	1					
	Secundarios	0,8 (0,5-1,4)	0,492				
	Superiores	1,0 (0,6-1,6)	0,879				
	No consta	0,6 (0,3-1,0)	0,042				
Transmisión	HSH	1					
	ADVP	1,0 (0,6-1,7)	0,891				
	Heterosexual	1,2 (0,9-1,5)	0,307				
Estadio CDC	A	1					
	B	1,0 (0,7-1,4)	0,822				
	C	1,2 (0,9-1,8)	0,220				
CD4<350 al inicio	No	1		No significativo		No significativo	
	Sí	1,3 (1,0-1,8)	0,099				
Presentador tardío	No	1		1		NS No significativo	
	Sí	1,3 (1,0-1,7)	0,076	1,3 (1,0-1,7)	0,095		
Enfermedad avanzada*	No	1					
	Sí	1,3 (1,0-1,7)	0,049				
TAR según 3er fármaco	EFV	1				1	
	LPV/r	1,9 (1,4-2,6)	0,000			1,9 (1,4-2,6)	0,000
	DRV	1,4 (0,9-2,2)	0,187			1,4 (0,8-2,3)	0,207
	RAL	1,4 (0,7-2,9)	0,355			1,5 (0,7-3,1)	0,272
TAR según familia del 3er farmaco	NN	1		1			
	IP	1,9 (1,4-2,5)	0,000	1,8 (1,4-2,4)	0,000		
	INI	1,4 (0,7-2,9)	0,350	1,4 (0,7-2,8)	0,409		

\*No se incluye en el análisis multivariante

**Modelo 1:** Se incluyen sexo, grupo de edad, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según la familia del tercer fármaco

**Modelo 2:** Se incluyen sexo, grupo de edad, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según el tercer fármaco

## 6.2 Fracaso virológico:

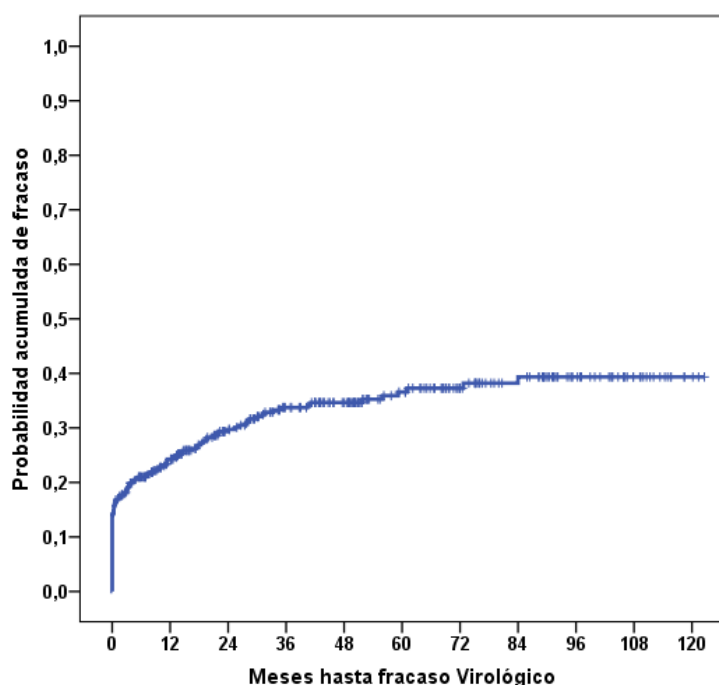
El 31,7% (123/373) pacientes de la cohorte presentaron fracaso virológico a lo largo del seguimiento. La tabla 91 expone los motivos del fracaso.

**Tabla 91. Motivos de fracaso terapéutico**

Motivo de fracaso terapéutico	N
CV siempre detectable / 2CV detectables consecutivas	74
Cambio de TAR por fallo o resistencias	3
Cambio de TAR* con CV >50 cop/ml *	19
CV siempre detectable / 2CV detectables consecutivas + cambio TAR por fallo/resistencias	11
CV siempre detectable / 2CV detectables consecutivas + cambio de TAR con CV > 50 cop/ml	16
Total	123

\* toxicidad/eventos adversos/otras causas o decisión médica no especificada

La probabilidad de fracaso virológico fue del 25% a los 12 meses de seguimiento, del 30% a los 2 años de seguimiento y de un 40% a los 10 años de seguimiento.



**Figura 40. Probabilidad de fracaso virológico**

- 6.2.1. Probabilidad de fracaso virológico según el tratamiento antirretroviral recibido.

a) Según pautas de TAR preferentes: la probabilidad de fracaso virológico fue menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con TDF/FTC + EFV respecto al resto de pautas estudiadas. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era del 23% (IC95%: 16-30) en los pacientes que recibían TDF/FTC+EFV, frente al 43% (IC95%: 32-55) en los pacientes que recibían TDF/FTC+LPV/r, del 39% (IC95%: 15-62) en los pacientes que recibían TDF/FTC+DRV/r y del 33% (IC95%: 8-58) en los pacientes que recibieron TDF/FTC+RAL. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de fracaso virológico era del 25% (IC95%: 17-33) en los pacientes que recibían TDF/FTC+ EFV frente al 48% (IC95%: 34-61) en los pacientes que recibían TDF/FTC+LPV/r

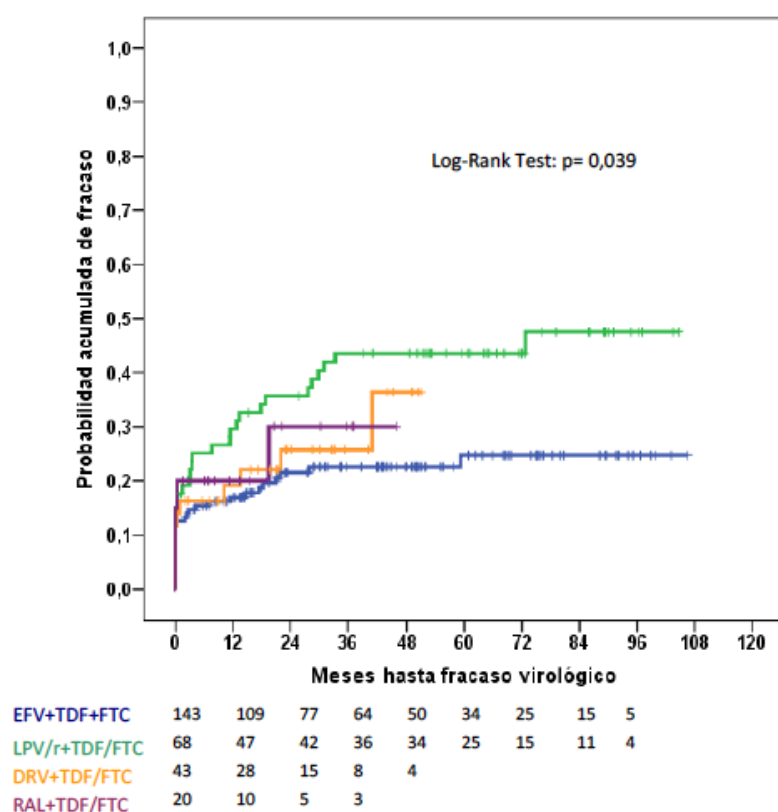


Figura 41. Probabilidad de fracaso virológico según pauta de TAR de inicio preferente

b) Según pautas agrupadas por el 3er fármaco: la probabilidad de fracaso virológico fue menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con una pauta con EFV respecto al resto de pautas estudiadas. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de fracaso virológico era del 24% (IC95%: 17-30) en los pacientes que recibían EFV, frente al 48% (IC95%: 38-58) en los pacientes que recibían LPV/r, del 38% (IC95%: 15-62) en los pacientes que recibían DRV/r y del 33% (IC95%: 8-58) en los pacientes que recibieron RAL. A los 8 años de

seguimiento la probabilidad de fracaso virológico era del 29% (IC95%: 61-87) en los pacientes que recibían EFV frente al 52% (IC95%: 41-63) en los pacientes que recibían LPV/r.

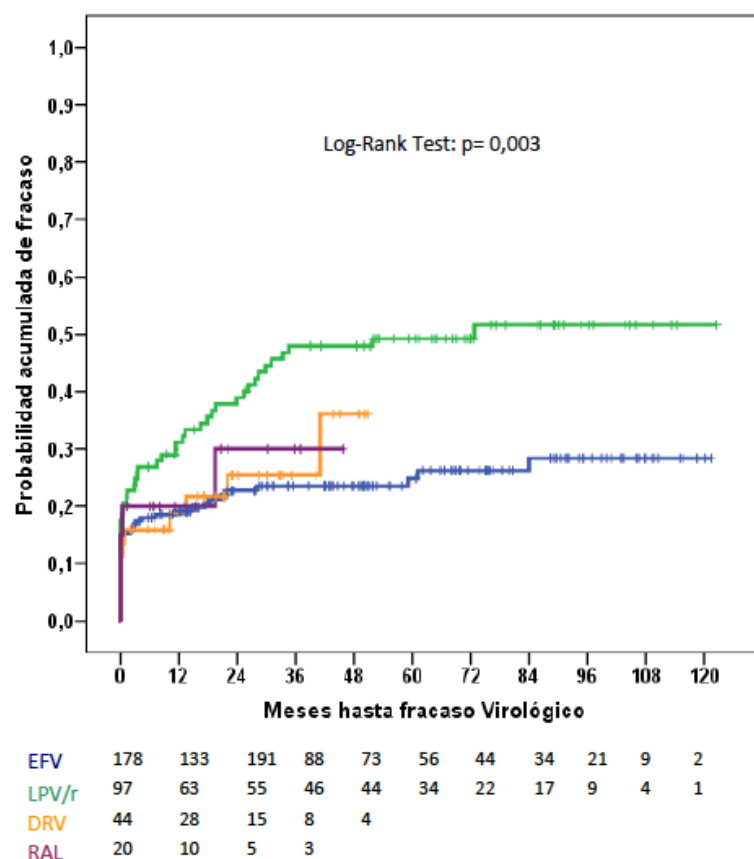


Figura 42. Probabilidad de fracaso virológico según 3er fármaco

c) Según pautas agrupadas por la familia el 3er fármaco: la probabilidad de fracaso virológico fue menor en los pacientes que iniciaron tratamiento con ITINN respecto a los IP e II. A los 4 años de seguimiento la probabilidad de fracaso terapéutico era del 24% (IC95%: 17-30) en los pacientes que recibían NN, frente al 48% (IC95%: 40-57) en los pacientes que IP y el 33% (IC95%: 8-58) en los pacientes que recibían II. A los 8 años de seguimiento la probabilidad de fracaso virológico era del 29% (IC95%: 21-38) en los pacientes que recibían NN frente al 53% (IC95%: 44-62) en los pacientes que recibían LPV/r.



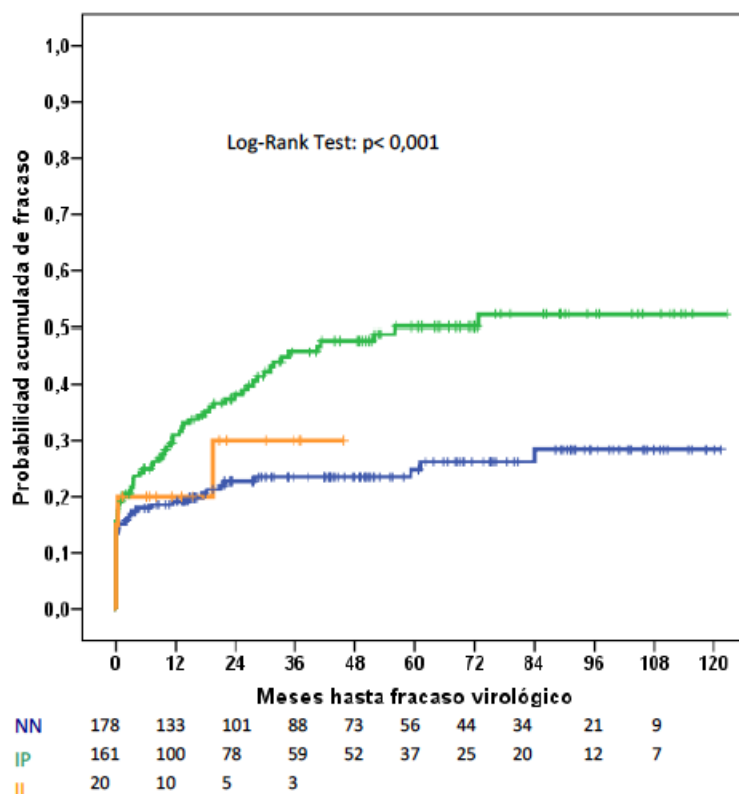


Figura 43. Probabilidad de fracaso virológico según la familiar del 3er fármaco

#### ■ 6.2.2. Factores predictores de fracaso virológico

Se realizaron dos análisis para evaluar los factores predictivos de fracaso virológico, uno en función de la familia del tercer fármaco utilizado (modelo 1) y otro en función del tercer fármaco utilizado en la pauta de TAR (modelo 2).

Los pacientes en tratamiento con LPV/r tuvieron un riesgo 2 veces mayor (IC95%: [1,3-3,1],  $p=0,001$ ) de fracaso virológico que aquellos en tratamiento con EFV. No se observó mayor fracaso virológico con las pautas de DRV o RAL. En la misma línea, los pacientes en tratamiento con IP tuvieron un riesgo 1,9 veces mayor (IC95%: [1,3-2,8];  $p=0,001$ ) de fracaso virológico frente a los pacientes que recibían ITINN. No se observó mayor riesgo en los pacientes que recibían II.

La presentación tardía fue un factor de riesgo independiente para el fracaso virológico, suponiendo un riesgo del 1,5 veces mayor (IC95%: [1-2,2];  $p=0,046$ ) en el modelo 1 y un riesgo 1,6 veces mayor (IC95%: [1-2,4];  $p=0,042$ ) en el modelo 2.

Las mujeres (HR1,7; IC95%: [1,1-2,5],  $p=0,010$ ) presentaron mayor riesgo de fracaso virológico

Ni la edad, el nivel de estudios, la región de origen, la vía de transmisión, el valor de los CD4 al inicio del seguimiento, el estadio CDC, fueron factores predictivos independientes de fracaso virológico. (tabla 92)

Tabla 92. Factores predictivos de fracaso virológico del TAR de inicio

		Análisis univariante		Análisis multivariante			
				Modelo 1		Modelo 2	
		HR (IC 95%)	p	HR(IC95%)	p	HR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	1		1		No significativo	
	Mujer	1,9 (1,3-2,9)	<b>0,001</b>	1,7 (1,1-2,5)	<b>0,010</b>		
Grupo de edad	≤ 30	1					
	31-40	0,9 (0,6-1,5)	0,779				
	> 40	1,2 (0,8-2,0)	0,356				
Origen	España	1					
	Extranjero	1,2 (0,8-1,7)	0,380				
Nivel de estudios	Primarios	1					
	Secundarios	0,7 (0,4-1,4)	0,368				
	Superiores	0,9 (0,5-1,6)	0,617				
	No consta	0,6 (0,3-1,1)	0,083				
Transmisión	HSH	1					
	ADVP	1,0 (0,5-2,0)	0,980				
	Heterosexual	1,3 (0,9-1,9)	0,134				
Estadio CDC	A	1		No significativo		No significativo	
	B	0,9 (0,5-1,4)	0,577				
	C	1,5 (1,0-2,4)	<b>0,053</b>				
CD4<350 al inicio	No	1		No significativo		No significativo	
	Sí	1,5 (1,0-2,4)	<b>0,044</b>				
Presentador tardío	No	1		1		1	
	Sí	1,5 (1,0-2,2)	<b>0,033</b>	1,5 (1,0-2,2)	<b>0,046</b>	1,6 (1,0-2,4)	<b>0,042</b>
Enfermedad avanzada	No	1					
	Sí	1,4 (1,0-2,0)	<b>0,073</b>				
TAR según 3er fármaco	EFV	1				1	
	LPV/r	2,1 (1,4-3,1)	<b>0,001</b>			2,0 (1,3-3,1)	<b>0,001</b>
	DRV	1,2 (0,6-2,3)	0,600			1,2 (0,6-2,5)	0,559
	RAL	1,3 (0,5-3,3)	0,576			1,3 (0,5-3,4)	0,537
TAR según familia del 3er fármaco	NN	1		1			
	IP	2,0 (1,4-3,0)	<b>0,000</b>	1,9 (1,3-2,8)	<b>0,001</b>		
	INI	1,3 (0,5-3,4)	0,542	1,3 (0,5-3,3)	0,606		

*\*No se incluye en el análisis multivariante*

**Modelo 1:** Se incluyen sexo, grupo de edad, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según la familia del tercer fármaco

**Modelo 2:** Se incluyen sexo, grupo de edad, CD4, presentación tardía y pauta de TAR según el tercer fármaco

## 7. Respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral

En la tabla 91 se detalla la distribución de los pacientes en función de los valores de linfocitos CD4 al momento de iniciar al tratamiento antirretroviral.

**Tabla 93. Distribución de pacientes en función del nivel de linfocitos CD4 previo al inicio del TAR**

CD4	N (pacientes)	%
< 200	152	38,1
200-349	127	31,8
350-500	89	22,3
> 500	31	7,8
Total	399	100,0

### 7.1 Recuperación inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>) en función del valor de linfocitos CD4 al inicio del TAR.

La mediana hasta alcanzar la respuesta inmunológica (linfocitos CD4 >500) en los pacientes que iniciaban el tratamiento antirretroviral con menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> fue de 50,7 meses (37,4-63,9), frente a los 10,8 meses (6,9-14,6) para los pacientes que iniciaban el TAR con cifras entre 200-349 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y 4,2 meses (1,8-6,6) en los pacientes que presentaban al inicio del TAR más de 350 linfocitos CD4. /mm<sup>3</sup>

**Tabla 94. Tiempo hasta la respuesta inmunológica (CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>) según valor de CD4 inicial**

TAR	Total pacientes	Nº de casos	Mediana (meses) (RIQ)
< 200	152	75	50,7(37,4-63,9)
200-349	127	105	10,8 (6,9-14,6)
≥ 350	89	82	4,2 (1,8-6,69)

Se observaron claras diferencias en la recuperación inmunológica de los pacientes según los valores de linfocitos CD4 basales con los que se iniciaban la terapia antirretroviral.

Tras 1 año de haber iniciado el TAR la probabilidad acumulada de tener una inmunidad celular en valores normales (linfocitos CD4>500/mm<sup>3</sup>) fue del 82% (IC95%:74-90) en aquellos pacientes que iniciaron la terapia con más de 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, del 52% (IC95%:43-61) en aquellos que lo hicieron con cifras entre 200 y 349 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y

solamente del 6% (IC95%:2-10) en aquellos que presentaban al inicio del TAR menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>.

Sin embargo a los 4 años de seguimiento, hasta el 49% (IC95%:40-59) de los pacientes que tenían menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> al inicio alcanzaron la normalización inmunológica, así como el 87% (IC95%:81-94) de los que iniciaron TAR entre 200-349 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y el 96% (IC95%:91-100) de los que iniciaron TAR con más de 350 cel/mm<sup>3</sup>.

Cabe destacar que a los 10 años de seguimiento el 76% (IC95%:65-88) de los pacientes que iniciaron TAR con menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> alcanzó una buena respuesta inmunológica. (Log-rank: p<0,001)

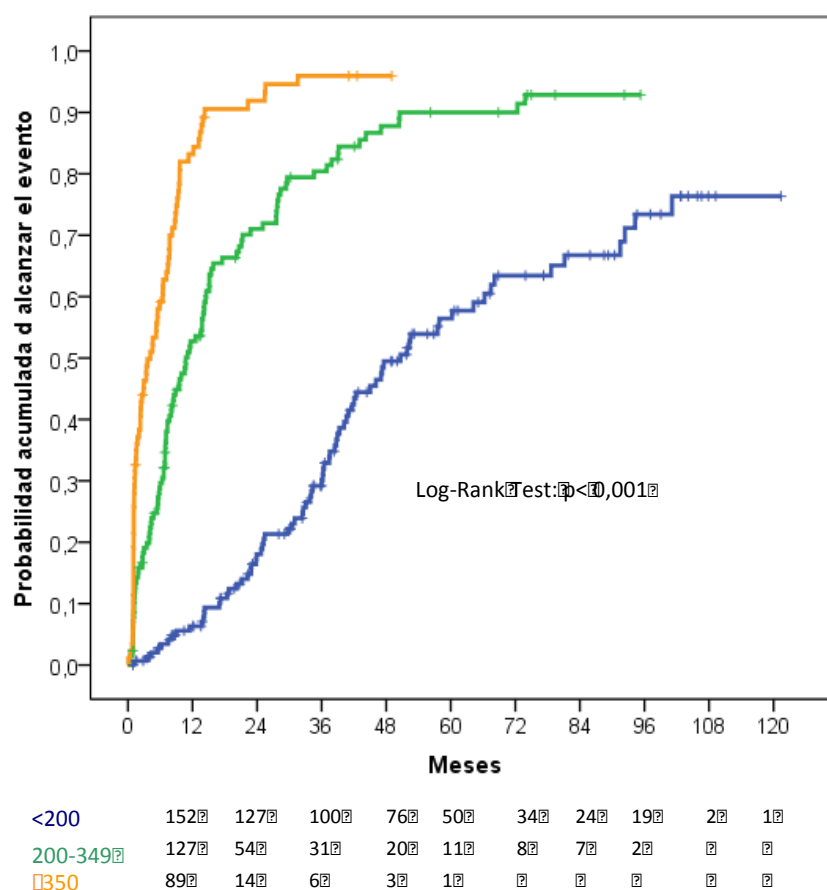


Figura 44. Probabilidad de alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup>) según el valor de linfocitos basales

## 7.2 Respuesta inmunológica (linfocitos CD4 >200 cel/mm<sup>3</sup>) en pacientes con linfocitos CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup> al inicio del TAR

La mediana de tiempo estimada en alcanzar la respuesta inmunológica (linfocitos CD4 >200 cel/mm<sup>3</sup>) fue de 6 meses (RIQ: 3,3-8,7).

La probabilidad acumulada de lograr el objetivo inmunológico fue del 66% (IC95%: 58-73) al año de seguimiento, del 88% (IC95%: 82-93) a los 2 años de seguimiento y del 96% (IC95%: 92-100) a los 5 años de seguimiento.

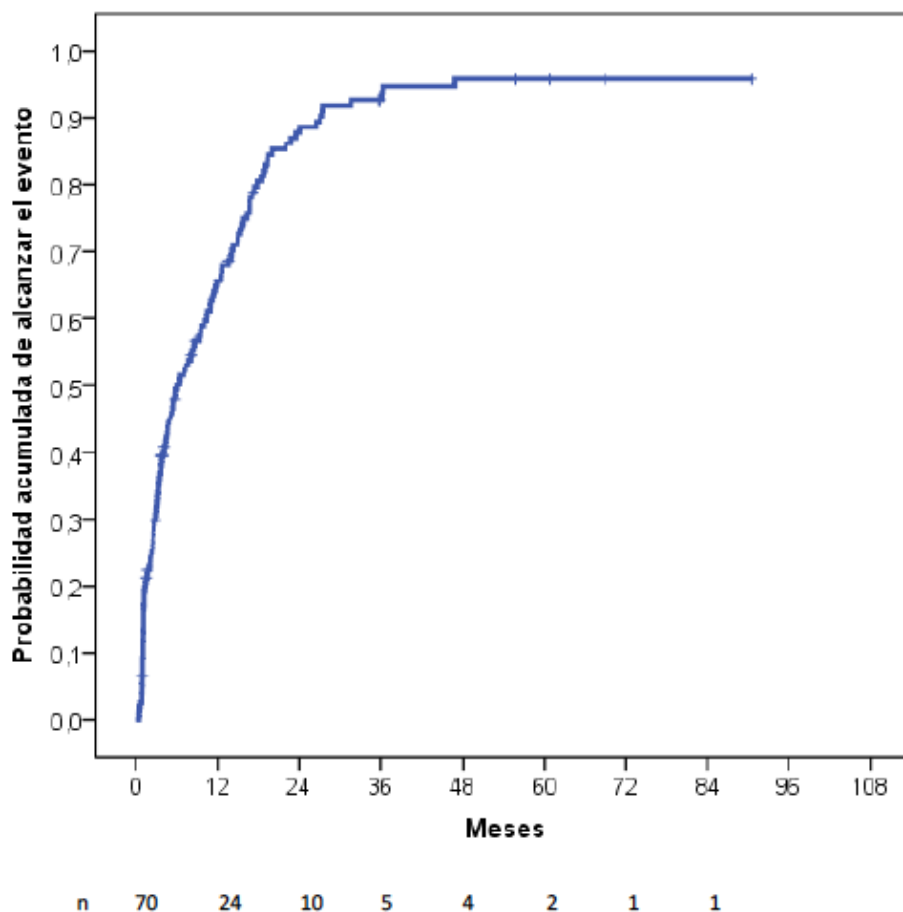


Figura 45. Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4 >200 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales <200 cel/mm<sup>3</sup>

### 7.2.1. En función de la pauta de TAR.:

- a) Según la pauta de TAR preferente: No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias según la pauta de TAR preferente.

Tabla 95. Recuperación inmunológica (CD4>200 cel/mm3) sin linfocitos CD4 basales < 200cel/mm3 en función de la pauta de TAR de inicio preferente

Recuperación inmunológica (CD4>200)			
TAR	Total pacientes (CD4<200)	Nº de casos (>200)	Mediana estimada (meses) (IC 95%)
EFV+TDF+FTC	37	30	5,1 (0,4-9,8)
LPV/r+TDF/FTC	33	33	4,3 (1,2-7,4)
DRV+TDF/FTC	14	12	4,9 (0,0-11,3)
RAL+TDF/FTC	11	5	18,5 (0,0-37,8)

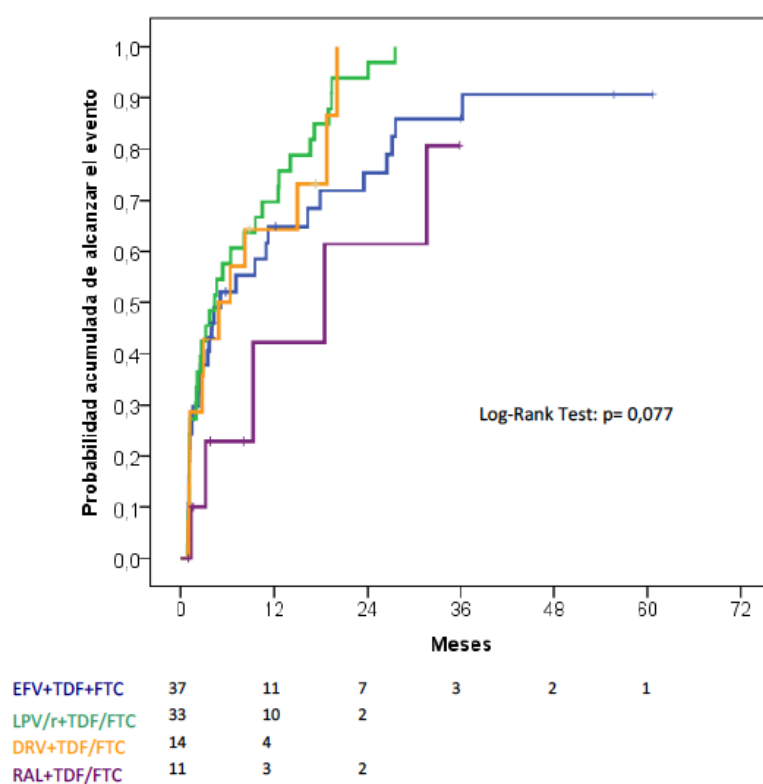


Figura 46. Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4> 200/mm3 sin CD4 <200cel/mm3 según pauta de TAR preferente

b) Según pautas agrupadas por el 3er fármaco: Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias.

Tabla 96 Recuperación inmunológica (CD4>200 cel/mm3) sin linfocitos CD4 basales < 200cel/mm3 en función del 3er fármaco del TAR de inicio

Recuperación inmunológica (CD4>200)			
TAR	Total pacientes (CD4<200)	Nº de casos (>200)	Mediana estimada (IC 95%)
EFV	69	59	5,8 (1,7- 9,9)
LPV/r	49	49	5,4 (0,4- 10,3)
DRV	14	12	4,9 (0,0- 11,3)
Con RAL	11	5	18,5 (0,0- 37,8)

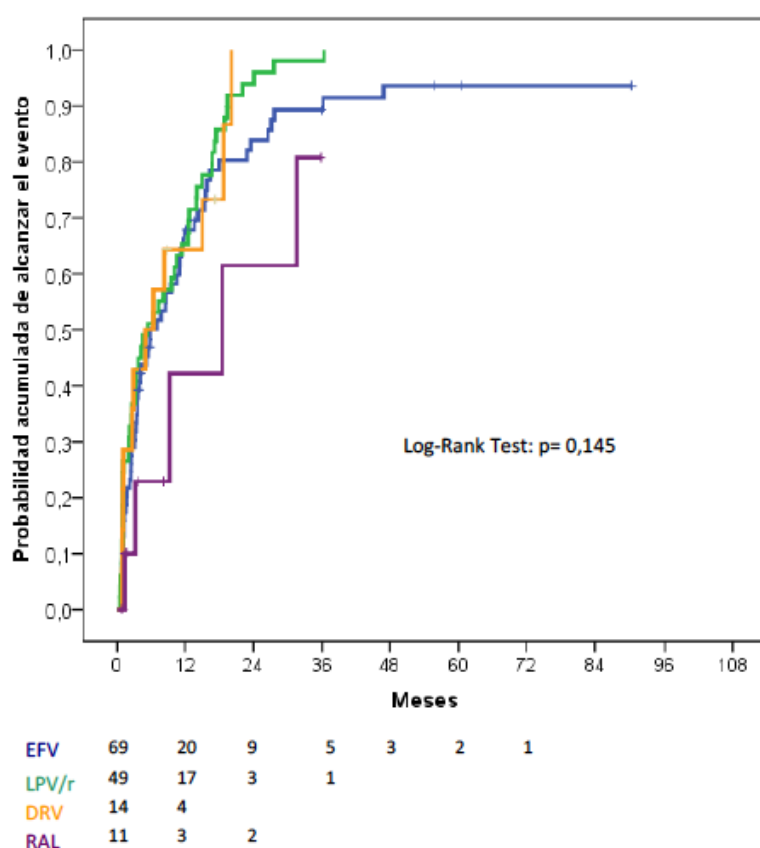


Figura 47. Probabilidad de alcanzar CD4>200 cel/mm3 sin CD4 <200 cel/mm3 según 3 º fármaco

c) Según pautas agrupadas por la familia del 3er fármaco: Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias.



Tabla 97 Recuperación inmunológica (CD4>200 cel/mm<sup>3</sup>) sin linfocitos CD4 basales < 200cel/mm<sup>3</sup> en función de la familia del 3er fármaco del TAR de inicio

Recuperación inmunológica (CD4>200)			
TAR	Total pacientes (CD4<200)	Nº de casos (>200)	Mediana estimada (IC 95%)
NN	69	59	5,8 (1,7- 9,9)
IPs	69	66	4,9 (2,5- 7,4)
II	11	5	18,5 (0,0- 37,8)

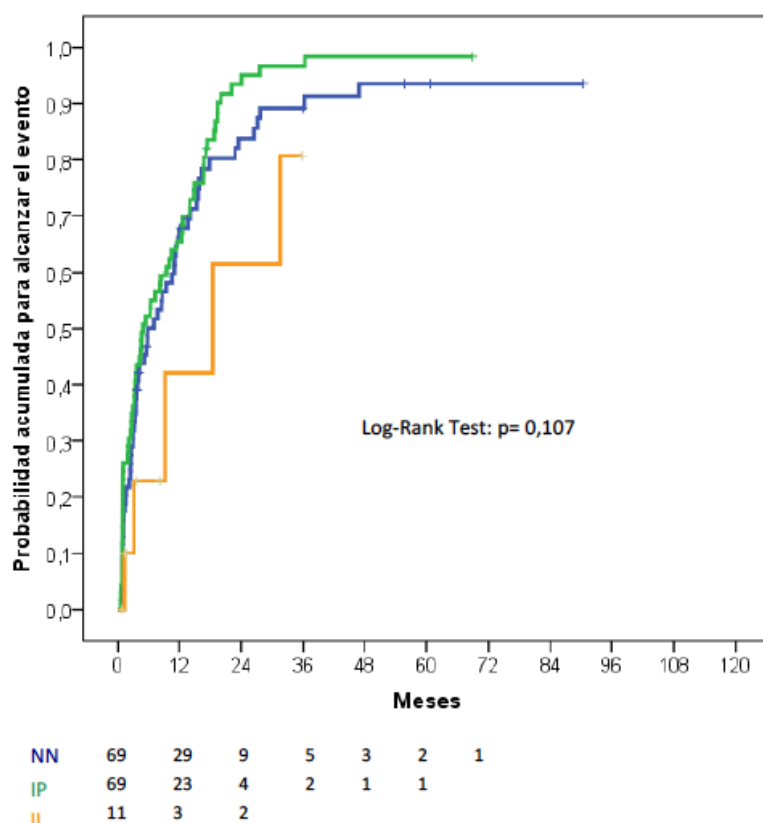


Figura 48 Probabilidad de alcanzar CD4>200 cs/mm si CD4 < 200 cs/mm

según familia del 3er fármaco

### 7.3 Normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>) en pacientes con CD4 iniciales <200 cel/mm<sup>3</sup>

La mediana de tiempo estimada en alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>) en estos pacientes fue de 50,6 meses (RIQ: 37,4-63,9). La probabilidad acumulada de lograr el objetivo inmunológico fue del 18% a los 24 meses de seguimiento, del 49% a los 48 meses de seguimiento y del 73% a los 96 meses de seguimiento.

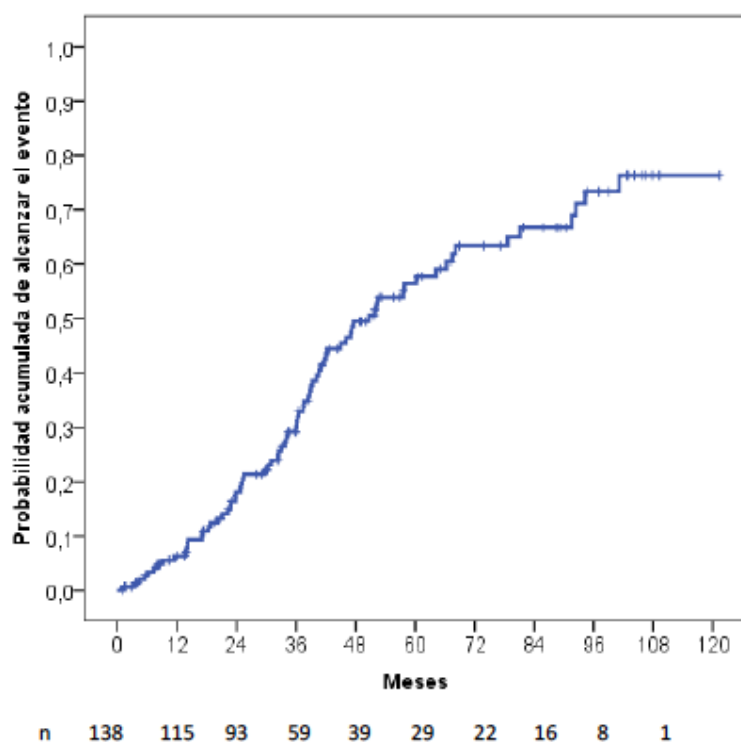


Figura 49 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup>

■ 7.3.1. En función de la pauta de TAR:

- a) Según la pauta de TAR preferente: No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias.

Tabla 98 Normalización inmunológica (CD4>500) si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup> en función de la pauta de TAR preferente.

TAR	Total pacientes (CD4<200)	Nº de casos (CD4>500)	Mediana (meses) (RIQ)
EFV+TDF/FTC	37	17	54,0 (39,0- 69,1)
LPV/r+TDF/FTC	33	18	61,3 (48,1- 74,5)
DRV+TDF/FTC	14	2	45,4 (37,3- 53,5)
RAL+TDF/FTC	11	1	45,0 (45,0- 45,0)

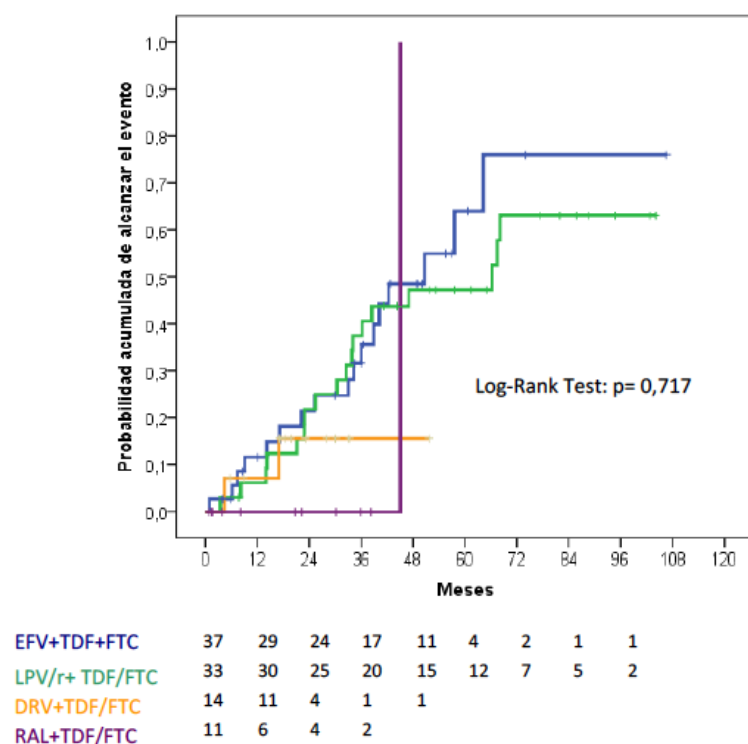


Figura 50 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup> según pauta de TAR preferente

b) Según pautas agrupadas por el 3er fármaco: Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias.

Tabla 99 Normalización inmunológica (CD4>500) si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup> en función del 3er fármaco

Normalización inmunológica (CD4>500)			
TAR	Total pacientes (CD4<200)	Nº de casos (>500)	Mediana estimada (meses) (RIQ)
EFV	69	39	58,7 (47,9- 69,5)
LPV/r	49	30	61,4 (51,2- 71,6)
DRV	14	2	45,4 (37,3- 53,5)
RAL	11	1	45,0 (45,0- 45,0)

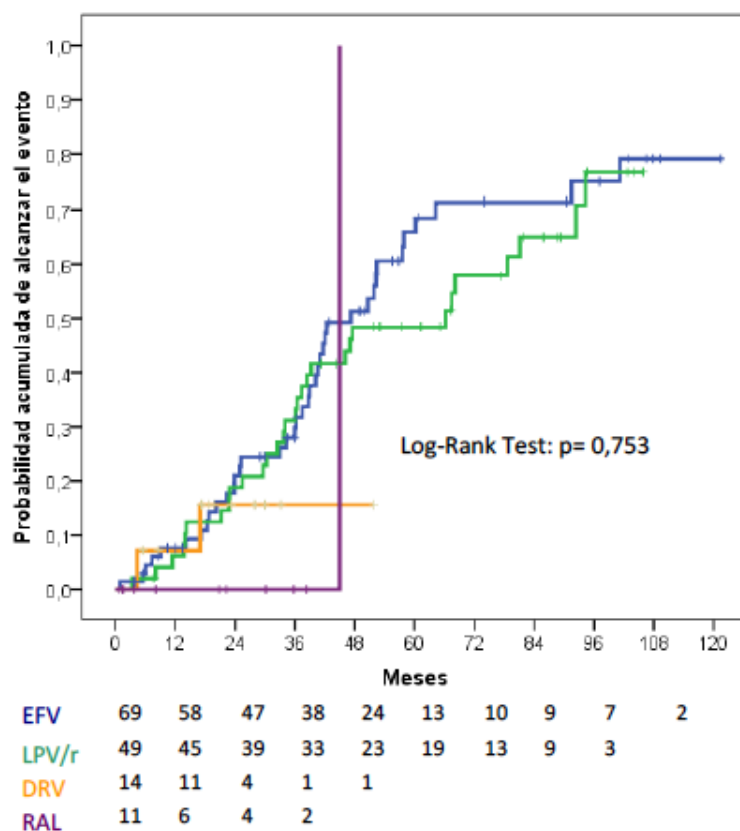


Figura 51 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup> según 3er fármaco

c) Según pautas agrupadas por la familia del 3er fármaco: Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias.

Tabla 100 Normalización inmunológica (CD4 > 500) si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup> en función de la familia del 3er fármaco

Normalización inmunológica (CD4 > 500)			
TAR	Total pacientes (CD4 < 200)	Nº de casos (> 500)	Mediana estimada (meses) (IC 95%)
NN	69	39	58,7 (47,9-69,5)
IP	69	35	62,1 (52,7-71,5)
II	11	1	45,0 (45,0-45,0)

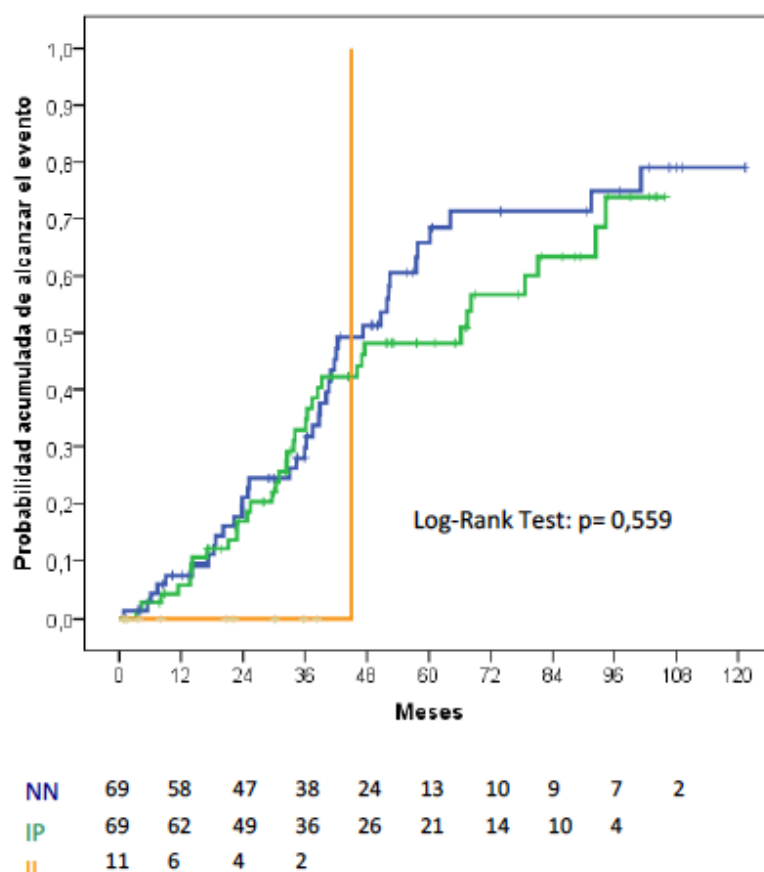


Figura 52 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup> según familia del 3er fármaco

#### 7.4 Normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>) en pacientes con CD4 iniciales <500 cel/mm<sup>3</sup>

La mediana de tiempo estimada en alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>) en los pacientes que presentaban menos de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> al inicio del TAR, fue de 18,8 meses (RIQ: 13,1-24,5). La probabilidad acumulada de lograr el objetivo inmunológico fue del 54% a los 24 meses de seguimiento, del 74% a los 48 meses de seguimiento y del 87% a los 96 meses de seguimiento.

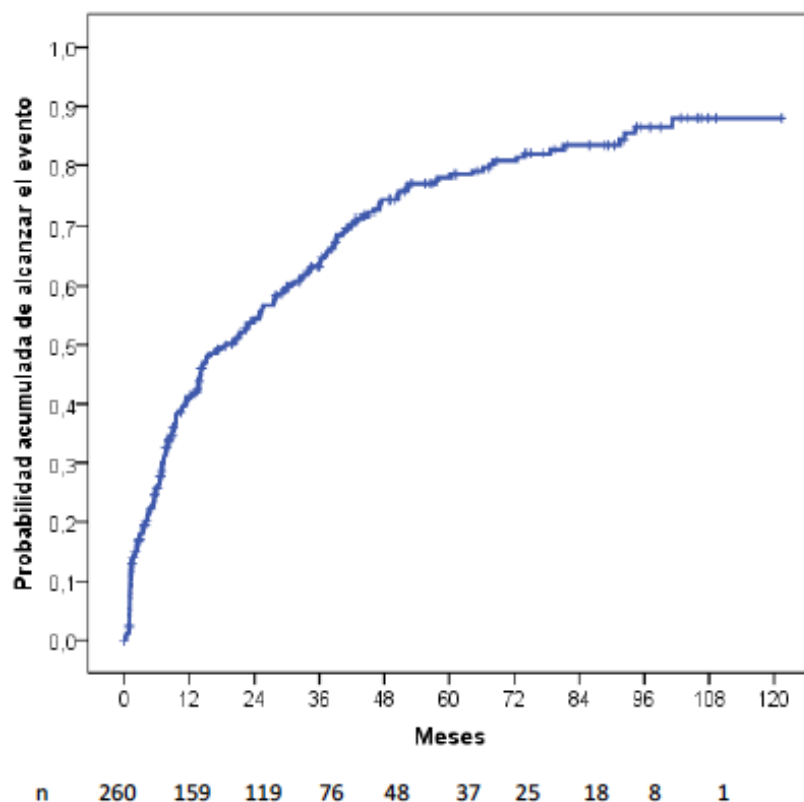


Figura 53 Probabilidad de alcanzar a alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup>

#### ■ 7.4.2. En función de la pauta de TAR

a) Según la pauta de TAR preferente: Se observó una mayor probabilidad de alcanzar valores de linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> a lo largo del seguimiento en los pacientes tratados con la pauta TDF/FTC+EFV respecto a aquellos tratados con TDF/FTC+LPV/r.

Tabla 101 Normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup>) en función de la pauta preferente de TAR de inicio

Normalización inmunológica (CD4>500)			
TAR	Total pacientes (CD4<500)	Nº de casos (>500)	Mediana estimada (RIQ)
EFV+TDF+FTC	135	106	24,6 (18,6- 30,5)
LPV/r+TDF/FTC	69	50	39,4 (29,8- 49,1)
DRV+TDF/FTC	40	23	25,0 (18,5- 31,6)
RAL+TDF/FTC	21	7	29,8 (19,0- 40,5)

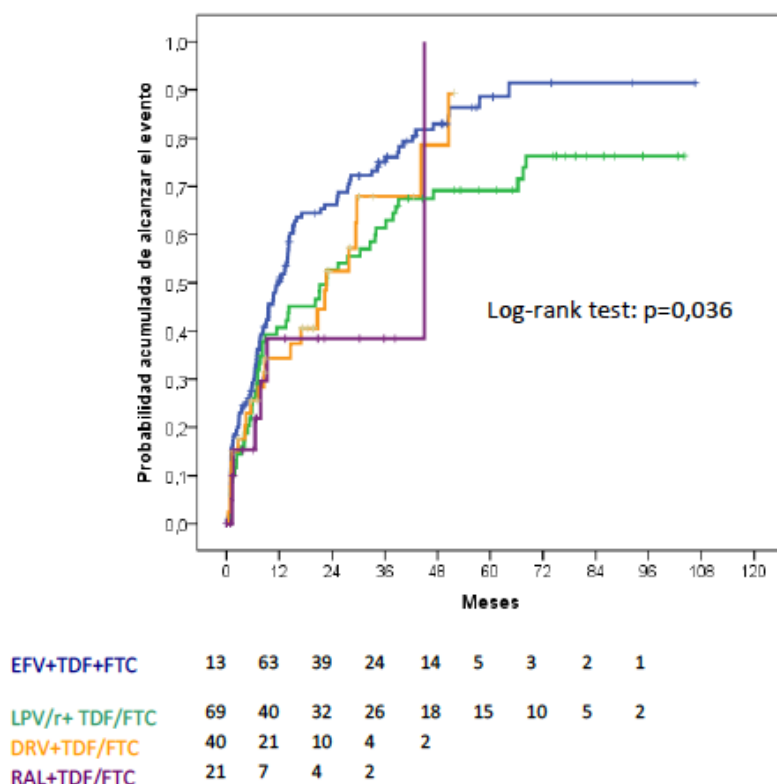


Figura 54 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup>

según pauta de TAR preferente de inicio

b) Según la pauta agrupada por 3er fármaco: No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias.

Tabla. 102 Normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup>) según el 3er fármaco

Normalización inmunológica (CD4>500)			
TAR	Total pacientes (CD4<500)	Nº de casos (>500)	Mediana estimada (RIC)
EFV	173	133	32,4 (26,3- 38,4)
LPV/r	101	76	40,3 (32,5- 48,0)
DRV	42	24	24,6 (18,1- 31,0)
RAL	21	7	29,8 (19,0- 40,5)

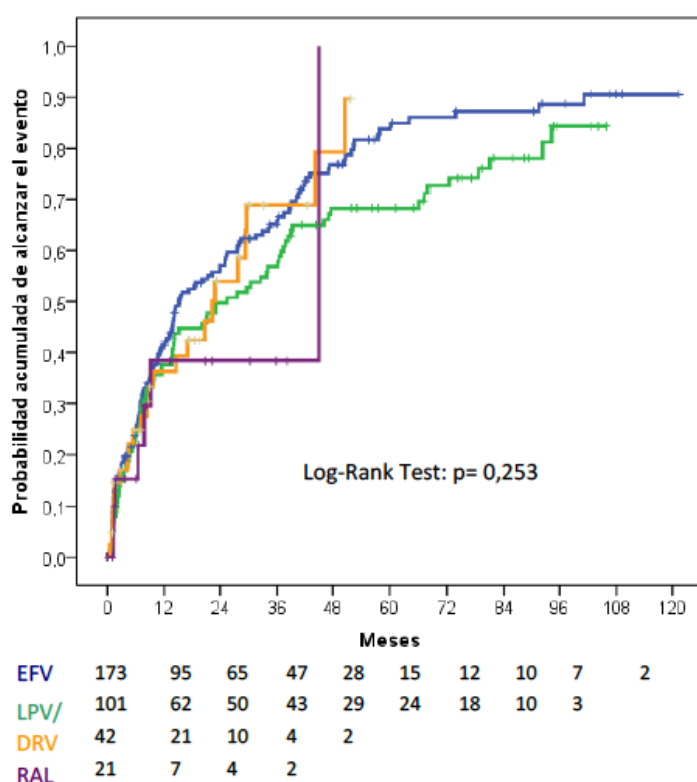


Figura 55 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup> según 3er fármaco

c) Según pautas agrupadas por la familia del 3er fármaco: Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cuanto alcanzar el objetivo inmunológico entre las diferentes terapias.

Tabla 103 Normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup>) según el 3er fármaco

TAR	Total pacientes (CD4<500)	Nº de casos (>500)	Mediana estimada (IC 95%)
NN	176	133	32,4 (26,3- 38,4)
IPs	161	114	37,8 (31,5- 44,2)
II	21	7	29,8 (19,0- 40,5)



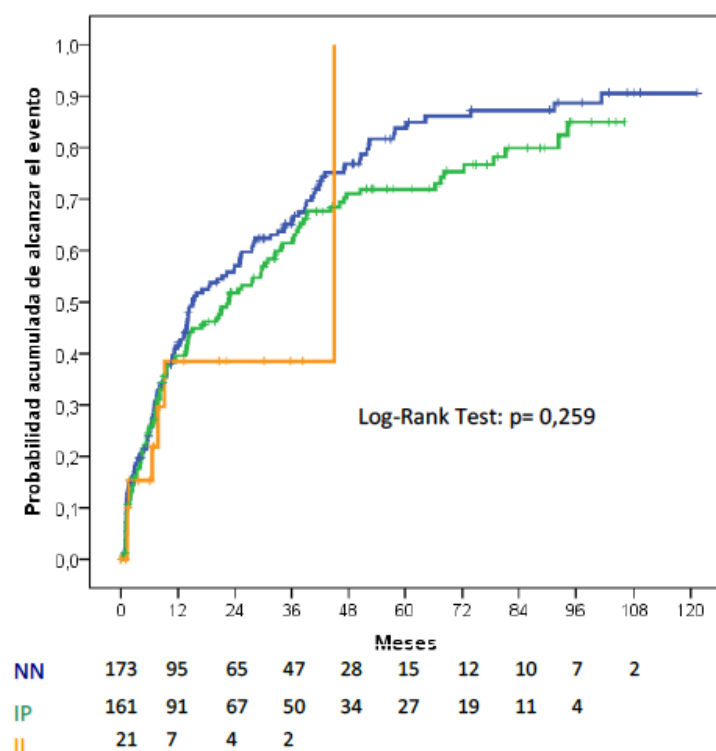


Figura 56 Probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si

linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup> según familia del 3er fármaco

#### 7.5. Influencia de la pauta de tratamiento antirretroviral en la recuperación inmunológica.

En el análisis realizado por regresión de Cox ninguna de las pautas de tratamiento antirretroviral estudiadas se relacionó con una mejor recuperación inmunológica.

Únicamente, en el análisis por pautas preferentes, los pacientes con linfocitos CD4<500 cel/mm<sup>3</sup> al inicio del TAR que recibieron la combinación TDF/FTC+LPV/r presentaron una menor probabilidad de alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup>) con un HR: 0,6 (0,5-0,9), p=0,012, frente a la pauta de referencia con TDF/FTC+EFV. (tablas 104,105, 106)

Tabla 104 Relación entre las pautas de TAR utilizadas y la probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>200 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup>

		Análisis Univariante	
		HR (IC 95%)	p
Pauta de TAR preferente	EFV+TDF+FTC	1	
	LPV/r+TDF/FTC	1,6 (1,0- 2,7)	0,066
	DRV+TDF/FTC	1,4 (0,7- 2,8)	0,325
	RAL+TDF/FTC	0,6 (0,2- 1,5)	0,240
TAR según 3er fármaco	Con EFV	1	
	Con LPV/r	1,3 (0,9- 2,0)	0,132
	Con DRV/r	1,3 (0,7- 2,4)	0,474
	Con RAL	0,5 (0,2- 1,3)	0,176
TAR según familia del 3er fármaco.	NN	1	
	IP	1,3 (0,9- 1,8)	0,209
	II	0,5 (0,2- 1,3)	0,173

Tabla 105 Relación entre las pautas de TAR utilizadas y la probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 200 cel/mm<sup>3</sup>

		Análisis Univariante	
		HR (IC 95%)	p
Pauta de TAR preferente	EFV+TDF+FTC	1	
	LPV/r+TDF/FTC	0,8 (0,4- 1,6)	0,536
	DRV+TDF/FTC	0,6 (0,1- 2,6)	0,491
	RAL+TDF/FTC	0,4 (0,1- 3,0)	0,374
TAR según 3er fármaco	Con EFV	1	
	Con LPV/r	0,8 (0,5- 1,4)	0,478
	Con DRV	0,7 (0,2- 2,9)	0,610
	Con RAL	0,4 (0,1- 3,3)	0,432
TAR según familia del 3er fármaco	NN	1	
	IP	0,8 (0,5- 1,3)	0,429
	II	0,4 (0,1- 3,3)	0,427

Tabla 106 Relación entre las pautas de TAR utilizadas y la probabilidad de alcanzar linfocitos CD4>500 cel/mm<sup>3</sup> si linfocitos CD4 basales < 500 cel/mm<sup>3</sup>

		Análisis Univariante	
		HR (IC 95%)	p
Pauta de TAR preferente	EFV+TDF+FTC	1	
	LPV/r+TDF/FTC	0,6 (0,5- 0,9)	<b>0,012</b>
	DRV+TDF/FTC	0,7 (0,5- 1,2)	0,187
	RAL+TDF/FTC	0,5 (0,2- 1,1)	0,106
TAR según 3er fármaco	Con EFV	1	
	Con LPV/r	0,8 (0,6- 1,0)	0,067
	Con DRV	1,0 (0,6- 1,5)	0,867
	Con RAL	0,7 (0,3- 1,5)	0,322
TAR según familia del 3er fármaco	NN	1	
	IP	0,8 (0,6- 1,1)	0,157
	II	0,7 (0,3- 1,4)	0,306
CD4 al inicio del TAR	< 200	1	
	200-349	3,7 (2,7- 5,0)	<b>0,000</b>
	≥ 350	9,1 (6,4- 12,8)	<b>0,000</b>



# DISCUSIÓN:

## 1. Características generales de la cohorte

Prácticamente todos los pacientes naïve que iniciaron seguimiento durante el período del estudio (1/1/2004-31/5/2014) han sido incluidos en la cohorte VIH-DOC, así pues la descripción de ésta es un reflejo de los nuevos diagnósticos de infección por VIH atendidos en nuestro centro desde dicho momento, permitiéndonos caracterizar dicha población.

Se incluyeron 499 pacientes. La mediana de edad fue de 34,7 años, similar a los datos en CORIS (35,20 años).

El 81,8% de los pacientes incluidos eran varones. Estamos, por tanto ante una cohorte eminentemente masculina. Esto es congruente con los datos disponibles en nuestro país provenientes tanto de la última actualización de CORIS, en la que el 84,86% eran varones(148), como de los informes de vigilancia epidemiológica de nuevos diagnósticos del año 2018 (85,3% varones)(9). Acorde también con los datos en Europa, donde la mayoría de los nuevos diagnósticos se dan en hombres aunque en proporción algo menor (68,75% cuando nos referimos a la región europea de la OMS y 75,61% en la EU/EEA) (8). Contrasta sin embargo, con la epidemia de VIH a nivel mundial, puesto que según datos de ONUSIDA en 2018 hasta el 47% de los nuevos diagnósticos se dieron en mujeres, sobresaliendo África central y subsahariana, donde la epidemia es mayoritariamente de índole femenino (59% de los nuevos diagnósticos) (7).

Este predominio masculino de la epidemia en nuestro medio se relaciona en parte con el modo principal de adquisición de la infección, que en nuestra cohorte es la vía de HSH hasta en el 51,7% de los casos, cifras, no obstante, algo por debajo de lo descrito en la población VIH española (un 62,84% en CORIS y 56,4% en los datos de nuevos diagnósticos del año 2018). (148) (9). En la zona EU/EEA también la vía de adquisición por HSH es la predominante suponiendo un 50% de los casos en los que se conoce la vía de transmisión y hasta más del 60% en algunos países similares en este aspecto a España (Austria, Croacia, República Checa, Hungría, Irlanda, Holanda, Polonia, Eslovaquia y Eslovenia). Sin embargo, es bastante diferente en la región Este de Europa, donde la transmisión es fundamentalmente por vía heterosexual (59%) y un porcentaje no desdeñable se debe al uso de drogas por vía

intravenosa (UDI) (37%). Esta vía, sin embargo ha descendido mucho en España en las últimas décadas. En nuestra cohorte (iniciada en el año 2004) sólo el 8,8% de los pacientes adquirieron la infección por UDI, datos similares a CORIS (7,7%), por encima sin embargo del 3,2% de los casos atribuibles a los nuevos diagnósticos del año 2018, lo que lleva a suponer que esta tasa en nuestro medio sigue en descenso.

Respecto a la transmisión por vía heterosexual (HTS), en nuestra cohorte suponía el 38,4% de las nuevas infecciones, estas cifras son mayores que las observadas en CORIS (28,4%), reflejando quizás la idiosincrasia de la población de nuestra área de atención sanitaria.

En nuestro estudio casi el 60% de los pacientes eran españoles, cifras equiparables a CORIS, sin embargo en cuanto a la región de origen entre los extranjeros encontramos algunas diferencias: mientras que en CORIS sólo el 20% de los pacientes provenían de los países latinoamericanos, en nuestro medio esa cifra alcanza el 30%, observándose por contra un menor número de pacientes de África subsahariana (3,2% frente al 4,72% en CORIS y el 6,1% en el Informe de Vigilancia Epidemiología del año 2018). Esto puede estar influido porque nuestro hospital se encuentra en una de las ciudades españolas con mayor porcentaje de población extranjera (13,4% frente al 10,3% estimado para el total de España en el año 2018) y que además está aumentando, siendo, en la Comunidad de Madrid, el 32% de los extranjeros de origen latinoamericano, y sólo un 3,81% de origen subsahariano(149).

En la región de la EU/EEA las cifras globales de pacientes extranjeros son similares a las nuestras (41%), pero existen diferencias importantes en cuanto a las regiones de origen respecto a nuestros datos y a los del global de España, probablemente debido a la diferente demografía y los distintos patrones de inmigración, destacando que sólo el 14% de los pacientes proceden de países latinoamericanos y hasta un 18% provienen de África subsahariana.

En nuestra cohorte se ha recogido el nivel de estudios puesto que es uno de los mejores marcadores epidemiológicos del nivel socioeconómico (el cuál es más complicado de medir) (150). Se observa que la mayor parte de pacientes tenían estudios secundarios (67,8%) y sólo un 9,8% estudios primarios y un 4% no tenían estudios. Estas cifras son similares a los datos de CORIS en 2013 descrito por Sobrino et al.(28), sin embargo contrastan con datos más recientes de CORIS en el que el porcentaje de pacientes con estudios secundarios es sólo del 33,46% y de estudios primarios o pacientes sin estudios es del 35, 10% (151). En el caso de nuestro estudio, se podría justificar por el contexto geográfico y demográfico de nuestro

hospital, puesto que la comunidad de Madrid se sitúa entre las que presentan una mayor tasa de escolarización, y según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) respecto al año 2016, sólo un 27,1% de las personas entre los 25 y 64 años tenía estudios por debajo de bachillerato, mientras que en el resto del país esta cifra alcanzaba hasta el 40,9%(152).

En cuanto al porcentaje de pacientes con estudios universitarios en nuestra cohorte es algo más bajo que en lo descrito por CORIS (18,4% frente a 29,34%), quizás explicado por la diferencias entre distritos(151). Así pues, según datos del Ayuntamiento de Madrid, en los principales distritos que atiende nuestro centro hospitalario (Villaverde/Usera) la tasa de estudios universitarios está en torno al 14%, mientras que en otros distritos de la ciudad (p.ej. Moncloa-Aravaca y Salamanca) esta tasa alcanza casi el 60% (153). Por otro lado, en nuestra cohorte existe un porcentaje mayor de pacientes en los que no se conocía el nivel de estudios (30%), respecto a CORIS (entre el 15-17%) lo que podría influir en la interpretación de los resultados(28) (148).

Respecto a la situación clínica e inmunoviológica de nuestros pacientes, las medianas de linfocitos CD4 (363 cel/mm<sup>3</sup>) y CV-VIH (61.021 cop/ml) fueron similares a las descritas en CORIS (397 cel/mm<sup>3</sup> y 50.606 cop/ml respectivamente). Un 11% de los pacientes presentaban diagnóstico de sida al inicio del seguimiento, también acorde a cifras nacionales (9,34%) y a los datos de la región EU/EEA (12,3%) y algo por debajo de los datos de Vigilancia epidemiológica en España (12,3%). (151) (9)(8). Destacan los casos de tuberculosis que suponen la primera causa de sida en nuestra cohorte (22%), cifras similares a las nacionales (20,6%), pero algo por encima de las estimadas en la región EU/EEA donde la tuberculosis sólo supondría el 13,9% de los nuevos casos de sida, lo podría ser el reflejo de unas tasas de incidencia de tuberculosis en nuestro país mayores que los países vecinos (sin incluir Portugal), si bien con tendencia descendente (tasa de incidencia del 17,94 casos por 100.000 habitantes en año 2005 frente a 9,43 casos por 100.000 habitantes en 2017)(154). Como segunda causa de sida en nuestra cohorte se sitúa la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (21% de los casos) que si bien es la primera en España (28,4% de los nuevos casos de sida) y en la región EU/EEA (21% ), la proporción de casos es similar. Y en tercer lugar acorde a otras cohortes se sitúa la candidiasis esofágica (9) (8).

En cuanto a otras coinfecciones, en nuestra cohorte sólo un 12,5% de los pacientes presentaba hepatitis C, cifras congruentes con CORIS y lejos de la prevalencia estimada de hepatitis C para el global de la población VIH en España que está situada en torno al 37,7%,

correspondiendo el 75,4% de los casos a pacientes que adquirieron la infección VIH y VHC por UDI (155), grupo que en nuestro estudio está infra-representado.

En nuestra cohorte encontramos unas tasas de enfermedades no asociadas a sida (ENOS) elevadas respecto a otros estudios (70 ENOS por 1000 personas-año). *Masía M et al* referían en CORIS una tasa de 28,93 ENOS por 1000 personas-año (p-a) de seguimiento(69), *Hasse B et al.* describían tasas de 44,23 ENOS por 1000 p-a en la cohorte Suiza (156) y *Mocroft A et al.* observaba una tasa de incidencia de 17,7 ENOS por 1000 p-a en EuroSIDA(157). Todos estos valores superan también las tasas de ENOS descritas en el estudio START, que incluso en el grupo más perjudicado de inicio de TAR diferido no superarían valores de 7 ENOS por 1000 p-a (61).

No obstante, al interpretar estos hallazgos hay que tener en cuenta que existe una gran variabilidad en los criterios para definir las ENOS en cada estudio e incluso del tipo de ENOS recogidas, lo que hace que, en general los datos no sean comparables. En nuestro estudio se han considerado como ENOS patologías de hasta 8 categorías diferentes, mientras que en otros estudios el tipo de ENOS recogida es menor o distinta.(69)(156). Además los criterios que hemos utilizados dentro de cada categoría son en general más amplios, lo que permite abarcar un espectro mayor de cada entidad y no sólo circunscrito al evento grave, como ocurre en otros estudios (157).

Aun así las tasas que observamos son llamativamente más altas que en el resto de los estudios, lo que puede indicar que existan otros motivos más allá de los puramente metodológicos. En este sentido, la elevada prevalencia en nuestra cohorte de ENOS puede estar reflejando una población con infección VIH diferente a la representada en CORIS, más vulnerable a las comorbilidades, quizás, en parte influenciada por factores socioeconómicos ya comentados, intrínsecos a los distritos atendidos por nuestro centro hospitalario que se encuentran entre los más deprimidos desde el punto de vista socioeconómico de Madrid, presentando las rentas medias por hogar más bajas de toda la ciudad, sólo por encima del distrito del Puente de Vallecas (153). De hecho, *Masía M et al.* describían en su estudio una relación inversamente proporcional de la presencia de ENOS y el nivel educativo, reflejando por tanto el impacto de los factores socioeconómicos.

Por otro lado en CoRIS se ha descrito una gran variabilidad en las tasas de ENOS por centro participante, es posible que esto se deba a los factores locales descritos, aunque también se ha

barajado la posibilidad de que exista una infra-notificación de ENOS en algunos casos. (*Jarrin I. Datos no publicados*).

En nuestra cohorte los eventos más frecuentes con diferencia fueron los renales (tasa 18,7 por 1000 p-a), seguido de los eventos cardiovasculares (tasa 8,26 por 1000 p-a), neuropsiquiátricos (tasa 10,87 por 1000 p-a) y las neoplasias no sida (tasa 7,4 por 1000 p-a). También en el estudio de *Masía et al.*, en CoRIS los eventos neuropsiquiátricos fueron muy frecuentes con tasas similares a la nuestra (9,6 por 1000 p-año) seguida de los eventos hepáticos y tumores no sida. No así los eventos renales, en los que se observó un descenso en los pacientes que recibían TAR (69). En otros estudios las tasas de eventos renales descritas son incluso menores (156)(157), esto es en parte debido a que los criterios para definirlos son más estrictos incluyendo solo estadios finales de enfermedad renal crónica o nefropatía grave mientras que en nuestro caso el espectro considerado es más amplio (ver anexo 2). A diferencia del estudio de *Masía et al.* donde el principal evento renal era la insuficiencia renal aguda, en nuestro estudio es la insuficiencia renal crónica (IRC) comprendiendo 36 de los 42 casos descritos. No obstante, solo en 3 de los pacientes con IRC el filtrado glomerular descendía por debajo de 60 ml/min, cumpliendo los otros casos otros marcadores de daño renal menores. Considerando solamente estos tres casos la tasa de evento renal descendería a 3,9 por 1000 p-año, muy similar a lo descrito en CoRIS (69).

Por otro lado en nuestro estudio los eventos cardiovasculares (CV) siguen teniendo un peso relevante con una tasa de incidencia: 8,26 por 1000 p-a, similar a lo descrito en otras cohortes como Eurosida (6,35 por 1000 p-a), y por debajo de la cohorte suiza con tasas que alcanzan 20,1 eventos por 1000 p-a. No ocurre así en el estudio de *Masía et al.*, en el que la tasa de incidencia de eventos CV estaría en torno 2,68 por 1000 p-a. Este descenso lo explican en parte por estar ante una población con una edad media menor a otros trabajos y con un menor tiempo de evolución de la infección por VIH en la que por tanto, la toxicidad metabólica de fármacos utilizados sería menor, y por otro lado influenciado también porque las tasas de eventos CV en la población general en nuestro país están por debajo de las de otros países europeos. Esto último sin embargo, no parece tener impacto en los resultados de nuestro estudio (69).

Respecto a los eventos hepáticos tanto en nuestra cohorte como en CoRIS se observan unas tasas por encima de las descritas en la cohorte Eurosida y en la cohorte suiza, no correspondiéndose sin embargo con una mayor proporción de coinfección por hepatitis C o B.



Esto puede explicarse en parte porque en la cohorte EuroSIDA sólo se consideran como evento hepático los eventos mayores.

Cabe destacar que, en nuestra cohorte, se observan tasas altas de neoplasias no asociadas a sida. Esto podría relacionarse en parte con hábitos de salud de nuestra población no explorados en este trabajo (como el consumo de alcohol o tabaco).

Son también relevantes las tasas de enfermedad psiquiátrica congruentes con lo descrito en CoRIS y las observadas en la cohorte suiza, esperables no obstante, en nuestra cohorte, puesto que en un estudio realizado previamente en nuestro centro observamos una prevalencia de depresión no diagnosticada entre los pacientes en seguimiento de hasta 21,2% (158). Por otro lado, *Masía et al.* describieron una relación inversamente proporcional del TAR y la patología psiquiátrica, a pesar incluso de que el fármaco principal utilizado en su estudio era el efavirenz (al que se le atribuye toxicidad neuropsiquiátrica)(159), lo que apoyaría las hipótesis de otros estudios que relacionan que factores inmunológicos o inflamatorios de la infección VIH “per se” con la depresión (160).

Aunque como hemos referido la heterogeneidad de los criterios utilizados complica la comparación de las tasas de ENOS en diferentes poblaciones de pacientes con infección por VIH, la tabla 107 muestra una aproximación de los principales estudios descritos.

Tabla 107 Incidencia de ENOS en diferentes estudios (69)(156)(157)(148)

Tipos de ENOS		Cohorte VIH-DOC	CoRIS 2010 <i>Masía et al.</i>	CoRIS 2018	Cohorte suiza* <i>Hasse et al.</i>	Eurocord <sup>‡</sup> <i>Mocroft et al.</i>
		Tasa de incidencia (1000 p-a)				
Cardiovascular		8,26	2,68	3,13	20,1	6,35 <sup>‡</sup>
Renal		18,7	3,39	3,32	1,37	0,58 <sup>‡</sup>
Hepática		6,1	4,49	1,64	2,53	3,06 <sup>‡</sup>
Neoplasia		7,4	4,26	5,94	5,12	6,3
Ósea		2,6	2,21	4,23	8,09	-
Neuropsiquiátrica		10,87	9,6	7,56	11*	-
Metabólica		6,08	2,28	3,86	3,12	-
Neumonía **		10**	-	-	9,03	-
Otros	TEP	-	-	0,709	-	-
	TVP	-	-	1,42	-	-
	Osteoporosis	-	-	2,71	-	-
	Pancreatitis	-	-	1,24	-	1,35
<b>Total</b>		<b>70</b>	<b>28,93</b>	<b>29,68</b>	<b>44,23</b>	<b>17,7</b>

\*Cohorte suiza: Eventos psiquiátricos sólo hospitalizados

\*\*VIH-DOC: Se incluye leishmania

<sup>‡</sup> Eurocord: Renal: enfermedad renal terminal//Hepática: encefalopatía grado 3 y 4 o muerte de causa hepática

CV: ictus, Infarto/bypass/ACTP/endarterectomía.

TEP: tromboembolismo pulmonar/TVP: trombosis venosa profunda

En resumen, estamos por tanto ante una cohorte de predominio masculino, en la que la principal vía de adquisición de la infección VIH es la sexual (principalmente relaciones de HSH), con más de un tercio de los pacientes de origen extranjero (sobre todo latinoamericano) y con una baja prevalencia de sida y coinfección por VHC al inicio del seguimiento, pero unas tasas de ENOS elevadas.

## 2. Prevalencia de la presentación tardía, enfermedad avanzada y sida.

Hoy en día sabemos que iniciar el tratamiento antirretroviral de forma precoz presenta múltiples ventajas tanto de índole individual, disminuyendo la morbilidad del paciente, como a nivel comunitario evitando la transmisión de la infección. Esto hace que el diagnóstico tardío se presente como uno de los retos fundamentales a abordar para poner fin a la epidemia de VIH, sin embargo las tasas de PT continúan en unos niveles demasiado elevados para lograr estos objetivos.

En nuestra cohorte observamos que la prevalencia de PT es del 48% y de PEA del 30,5%, acorde, por tanto, a lo estimado en España tanto por *Sobrino et al* en CoRIS (PT 46,9% y PEA 28,6%) (28) como a través del SINVIH en la actualización del año 2018 (PT 47,6 % y PEA 28,1%)(9). Así pues, a pesar de la influencia esperada de factores locales, sociodemográficos y culturales, y de las posibles diferencias regionales existentes en la implantación de medidas de diagnóstico precoz, vemos que los nuevos diagnósticos de infección VIH en nuestra área de atención sanitaria, son, en este aspecto, superponibles a los de la geografía española, suponiendo la PT casi la mitad de los nuevos diagnósticos.

Además estas tasas son también muy similares, aunque algo menores, a lo descrito por *Mocroft et al* en COHERE referente a Europa, observándose una prevalencia de PT en torno al 53,8% y de PEA del 33,2% en el período 2000-2011. Según este estudio las tasas de PT y PEA descendieron desde el año 2000 al 2010/2011 del 57,3% al 51,7%(38), sin embargo, un estudio posterior sobre el período 2010-2013 no observó cambios significativos respecto a la prevalencia de PEA ni PT en Europa, situando ésta última en torno al 48,7% en 2013 (26).

En España sí se observa una tendencia algo descendente en los últimos años respecto a la PT, según el trabajo de *Sobrino et al*, comparando los períodos 2004-2005 frente a 2012-2013 las tasas habrían descendido desde el 55,9% al 39,4% respectivamente (28). También el SINVIH describe una tendencia ligeramente decreciente en cuanto al diagnóstico tardío desde el año 2009(9), a pesar de lo cual las cifras se mantienen en rangos elevados.

Esta tendencia decreciente de la PT no es homogénea, *Sobrino et al* describen que se observa fundamentalmente en pacientes que adquirieron la infección por vía homosexual y en varones heterosexuales, no siendo así en mujeres(28). También *Rafetti E. et al* en la cohorte italiana (MASTER) describen un claro descenso de la PT en los pacientes HSH, mientras que

aumentaría en los pacientes heterosexuales (64), lo que en parte podría ser debido a las campañas de prevención dirigidas a este subgrupo.

Nuestros datos contrastan sin embargo, con las cifras referidas por los sistemas de vigilancia epidemiológica de la Comunidad de Madrid en el año 2016, que sitúan la prevalencia de PT en torno al 32,1% y de PEA en el 18% (13). Estas diferencias pueden deberse en parte a cuestiones metodológicas (recogida de datos diferente, inclusión también de diagnósticos extra-hospitalarios como los realizados en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual), pero también pueden reflejar que características propias de nuestra población de estudio determinen que la prevalencia de PT se asemeje más a otras poblaciones que a la de nuestra provincia, motivo por el cual se pretenden estudiar dichos factores.

Es cuanto menos llamativo que, a pesar de una teórica aceptable cobertura sanitaria, las frecuencias de PT se sitúen en niveles elevados y bastante similares (entre el 40 y 60%) en la gran mayoría de los países de la región EU/EEA de los que disponemos de datos, y en otros países desarrollados. Así pues, encontramos una prevalencia de PT en Italia del 54%, en Bélgica del 44%, en Alemania del 51,8%, en Holanda del 53%, en Francia del 47,7%, en Suiza del 45% y en Georgia y Polonia algo más elevada del 63,4% y 62,8% respectivamente. En Ontario (Canadá) las cifras se sitúan en torno al 54%, en Nueva Zelanda del 50% y en Sudáfrica del 60%. (todas ellas estimadas en base a la definición de PT del consenso europeo). (64)(35)(161)(32)(162)(62)(163)(164)(165)(166). Si nos fijamos en países en vías de desarrollo, las prevalencias de PT y PEA aumentan hasta niveles aún más alarmantes, en parte debido a la dificultad de acceso al sistema de salud y a la escasa educación sanitaria. Así en Nigeria, *Agaba et al* describieron cifras de hasta un 85,6% de PT y 63% de PEA en un estudio retrospectivo, también en Douala (Camerún) *Luma H et al*, referían cifras de PT del 89,7% y del 76,4% de EA. En una cohorte multicéntrica de la región de Asia y el Pacífico, *Su Jin Jeong et al.* estiman una prevalencia de PEA del 72%. También las prevalencias en países de América central y del Sur y el Caribe son elevadas, así *Crabtree-Ramirez et al.* en un estudio transversal que incluía datos de Argentina, México, Chile, Perú, Honduras y Haití, observaban una prevalencia de PEA del 76% y *Meléndez J et al.* describía en la ciudad de Guatemala una prevalencia de PT del 81,1%. (42)(167)(65)(168)(27)(169). (Tabla 108)

Aunque como hemos comentado anteriormente, los valores estimados de PT y PEA van a depender de muchos factores, entre ellos los criterios utilizados para definirla y el ámbito de

realización del estudio, desde que se adoptara una definición consensuada en 2011 muchos estudios la han utilizado, posibilitando una visión más global y comparable del problema.

Aunque escasos, algunos estudios muestran cifras menores de PT. En Buenos Aires, *Kundro M et al.* en un estudio retrospectivo, obtuvieron cifras de pacientes con menos de 350 cel/mm<sup>3</sup> al diagnóstico, en torno al 26,5% y de pacientes con menos de 200 cel/mm<sup>3</sup> del 19%, pero todos los pacientes incluidos estaban asintomáticos al diagnóstico, lo que excluiría a los pacientes en estadio B o C de los CDC. Además el estudio se realizó en el centro de Prevención, Asesoramiento y Diagnóstico del hospital, lo que hace suponer que los motivos de realizar la prueba diagnóstica a estos pacientes difieren de otros estudios y por lo tanto los resultados no son comparables (170).

También *Díaz A et al.* obtuvieron prevalencias de PT mucho menores, en torno al 25,3% en un estudio realizado en 15 centros de atención a enfermedades de transmisión sexual en España, siendo todos los pacientes incluidos varones que habían adquirido la infección VIH por relaciones HSH, mostrando así que las tasas de PT pueden variar en función de los subgrupos de pacientes(41).

*Sobrino et al*, describían hasta 2013 una prevalencia de estadio sida al inicio del seguimiento en CORIS del 14,1%, nuestro estudio muestra cifras algo inferiores del 11%(28). Sin embargo, en la última actualización CoRIS están cifras descendiendo aún más siendo del 9,38% lo que puede reflejar la tendencia decreciente de los casos de sida que se observa también según los datos del SINVIH(151)(9).

Otros estudios de cohortes describen una mayor proporción de pacientes en estadio sida al diagnóstico, así *Mocroft et al.* en la cohorte COHERE mostraba prevalencias del 20,6% desde el año 2000 al 2011 (38) y en *Montlahuc C*, en la cohorte francesa desde 2003 a 2009 mostraba una prevalencia de 20,4% (63).

Estos estudios son algo más antiguos, así pues estas diferencias observadas pueden estar reflejando una tendencia decreciente de sida descrita a nivel global a lo largo del tiempo, más que diferencias reales entre cohortes, y depender por tanto del momento temporal del estudio.

Tabla 108. Prevalencia de PT y PEA en diferentes estudios

	Presentación tardía (%)	Enfermedad avanzada (%)	Estadio sida (%)
Cohorte VIH-DOC	48%	30,5%	11%
España (28) ( <i>Sobrino et al.</i> )	46,9%		14,1%
Europa (26) ( <i>Mocroft et al.</i> )	48,7%	33,2%	20,6%
Francia (35) ( <i>Wilson et al.</i> )	47,7%	29,3%	20,4%
Italia (64) ( <i>Rafetti et al.</i> )	54%	37,6%	
Bélgica (161) ( <i>Darci et al.</i> )	44%	24%	
Alemania (32) ( <i>Zoufaly A et al</i> )	58,1%	36,4%	
Suiza (162) ( <i>Buetikofer et al</i> )	45%		
Holanda (166) ( <i>Op de Coul et al</i> )	53%	35%	
Georgia (62) ( <i>Chkhartishvili et al</i> )	63,4%	43,8%	
Nueva Zelanda (164) ( <i>Dickson et al.</i> )	50%	32%	
Sudáfrica (165) ( <i>Fomundam et al</i> )	60%	33%	
Nigeria (42) ( <i>Agaba et al</i> )	85,6%	63%	
Asia y el Pacífico (167) ( <i>Jeong et al</i> )		72%	
América Central/Sur y Caribe ( <i>Crabtree-Ramirez et al</i> )		76%	
Lodz (Polonia) (163) ( <i>Wójcik-Cichy et al.</i> )	62,8%	43,2%	
Doula (Camerún) (65) ( <i>Luma et al</i> )	89,7%		
Ciudad de Guatemala ( <i>Meléndez et al</i> ) (168)	81,1%		
Ontario (Canadá) (27) ( <i>Wilton et al</i> )	54%	31,8%	

### 3. Factores predictores de presentación tardía y enfermedad avanzada.

La PT es un problema complejo sobre la que influyen factores diversos, tanto sociodemográficos, como culturales e incluso de índole política. Aunque muchos son comunes a las diferentes comunidades, otros tienen su impacto sólo de forma local. Lamentablemente, muchos determinantes son difíciles de medir directamente en investigación clínica, pero sí que podemos llegar a una aproximación conociendo el impacto sobre los factores sociodemográficos, objetivo que hemos pretendido alcanzar en nuestro estudio para llegar a una comprensión más completa de la población con infección por VIH que atendemos, incluyendo también el nivel educativo como marcador de nivel socioeconómico.

En nuestra cohorte la **edad** se mostró como un factor claramente predictor de PT y PEA. Esto es congruente con la gran mayoría de estudios realizados al respecto (64)(35)(161)(32)(162)(62)(163)(164)(165) (42) (168)(27). En general en muchos de ellos se observa ya un incremento del riesgo a partir de los 30 años, que va aumentando linealmente. Así *Wójcik-Cichy, K et al.* en un estudio en Polonia, observaron que el riesgo se incrementaba en 1,81 (IC95% 1.38–2.38;  $p=0.0001$ ) por cada 10 años más de edad (163).

En nuestra cohorte observamos un riesgo aumentado en 2,7 veces de PT y 3,2 veces de PEA a partir de los 40 años respecto a los pacientes con menos de 30 años, incrementos que están en consonancia con lo descrito en CORIS [OR: 2,18 (IC95% 1,83-2,6) en PT y 3,15 (IC95% 2,52-3,96) en la PEA](28).

*Wilson et al.* en Francia observaron que este incremento del riesgo de PT y PEA con la edad se observaba también por separado en todos los subgrupos que estudiaron (varones nativos HSH, varones y mujeres nativas HTS, varones y mujeres de origen sudafricano) (35). También en nuestro estudio realizamos un análisis estratificado por sexos, observando que la edad se mantenía de forma consistente como factor de riesgo en ambos grupos tanto para la PT como para la PEA, siendo en el subgrupo de mujeres, el único factor que alcanzaba la significación estadística.

*Sobrino et al.*, sin embargo, describieron la existencia de una interacción entre la edad y el sexo. A pesar de que observaban un riesgo aumentado de PEA tanto en hombres como en mujeres a mayor edad, este riesgo aumentaba linealmente en los hombres[desde un OR: 1,72

(IC 95% 1,27-2,34;  $p < 0,001$ ) en varones mayores de 30 años hasta un OR: 3,76 (IC 95% 2,79-5,06;  $p < 0,001$ ) en varones mayores de 40 años] manteniéndose estable en las mujeres [OR: 1,97 (IC 95% 1,21-3,19,  $p = 0,006$ ) en mujeres mayores de 30 años y OR: 1,80 (IC 95% 1,17-2,77;  $p = 0,007$ ) en mujeres mayores de 40 años], situación probablemente relacionada con el despistaje de infección VIH instaurado durante el embarazo a partir de la década de los 90 en España (171). Así mismo, en nuestro estudio se observa el aumento lineal de riesgo en el subgrupo de varones, pero no es tan claro en las mujeres, siendo el mayor riesgo en ellas entre los 30 y 39 años, y perdiendo la significación estadística a partir de los 40 años. Esto podría explicarse porque a partir de esa edad a gran parte de las mujeres (aquellas que han sido madres), se les ha realizado la prueba diagnóstica de la infección VIH, lo que de alguna forma les protegería ante el diagnóstico tardío.

Desde otra perspectiva, *Smith et al* estudiaron en Reino Unido las diferencias existentes entre los pacientes diagnosticados de infección por VIH por encima y por debajo de los 50 años. Acorde a la literatura, observaron una mayor proporción de PEA en los pacientes mayores, diferencias que se hacían más patentes en el subgrupo de transmisión por relaciones homosexuales y en mujeres heterosexuales (172).

Aunque, como hemos visto, la edad se establece como un factor de riesgo consistente para la PT y PEA en la literatura científica, existe algún estudio que muestra datos contradictorios. Así, en una cohorte retrospectiva en Etiopía, *Gesesew H et al.* observaron que los pacientes mayores de 25 años tenían un 60% menos de riesgo de PT respecto aquellos pacientes con edades entre 15 y 25 años. Conjeturan que esto podría deberse, por un lado, a un mayor estigma entre la población joven lo que obstaculizaría la realización de la prueba diagnóstica, y por otro lado, a que los adultos mayores consultarían antes por sus dolencias médicas, movidos por la necesidad de mantener su salud para cumplir con las responsabilidades familiares (34). En este trabajo, vemos por tanto, el impacto de los factores culturales y sociales locales.

En general a mayor edad mayor riesgo de PT y PEA. Esto se explicaría en parte por un menor riesgo percibido por el propio paciente de contraer la enfermedad. De hecho en algunos estudios se observa como en los pacientes presentadores tardíos es más frecuente que la prueba diagnóstica esté indicada por un médico o se realice durante un ingreso hospitalario, frente a un control rutinario o ante una exposición de riesgo, mostrando así la menor percepción de riesgo en este subgrupo (45). No obstante, también podría contribuir



una baja percepción de riesgo entre los profesionales sanitarios, que interpretarían en algunos casos los síntomas referidos por el paciente en el contexto clínico de otras patologías propias de la edad, retrasándose así la realización de la prueba (45)(44).

El **modo de adquisición** de la infección VIH es otro de los factores que se relaciona estrechamente con la PT y la PEA. En nuestro estudio observamos como el hecho de haber adquirido la enfermedad por vía heterosexual es un factor de riesgo para PT y PEA frente a la vía de HSH. Esto es congruente con lo observado en CORIS donde la transmisión HTS suponía un riesgo 2,21 veces mayor para PT y 2,56 veces mayor para PEA frente a la transmisión HSH. (28). También *Mocroft et al.* mostraban esta asociación respecto a la PT y PEA en COHERE. (38). Otros países con una epidemiología de la infección por VIH similar a la nuestra, muestran esta asociación, observándose entre otros en Bélgica (OR: 2,4 IC95% 1,4–4,1);  $p=0,0024$ ) Italia, (OR 1,52 IC95% 1,37–1,69;  $p<0,001$ ), Georgia (OR 3,15; IC95% 1,24–7,99), Alemania (OR 1,37; IC95% 0,99–1,89;  $p=0,057$ ) y Holanda (OR 1,59, IC95% 1,44 -1,75) (62)(32)(161)(64)(166). *Buetikofer S et al.* en Suiza vieron como ser varón HTS con pareja estable suponía un riesgo 2,72 (IC95% 1,00–7,37) veces mayor de PT frente a varón HSH con pareja estable (162).

También *Meléndez J et al.* demostraron mayor riesgo de PT en pacientes con transmisión HTS en Guatemala (OR 2,56; IC95% 2–3,33) frente a los pacientes HSH (168). En Buenos Aires, *Kundro et al.* observaron que ser varón heterosexual suponía un riesgo mayor de PT frente al valor de referencia (ser mujer) (OR 2,057; IC95% 1,31–3,22) mientras que en el caso de HSH no se veía este riesgo incrementado(170).

Los pacientes HSH tienen en general más información sobre la enfermedad y mayor percepción de estar en riesgo de adquirirla, lo que facilita la realización del despistaje favoreciendo el diagnóstico más precoz. Además, como ya comentamos previamente se ha observado un descenso de la PT en este colectivo en los últimos años, lo que en parte puede ser reflejo de la instauración de campañas dirigidas a este subgrupo.

En los estudios realizados en África revisados no se observa esta relación descrita, en parte porque la epidemiología de la infección VIH es completamente diferente a la de nuestro entorno, con mayor proporción de mujeres y predominancia de la transmisión HTS, hecho que hace que en la mayoría de los trabajos no se incluya en el modelo la variable vía de transmisión(65)(34)(173)(165). Sin embargo, *Moreira et al.* si la evaluaron en un estudio de casos y controles realizado en Cabo Verde, en el que el 91% de las transmisiones fueron por

vía heterosexual y no se observó una asociación con la PT (frente a la transmisión por transfusión y la vía desconocida) (44). Algunos estudios exploran la relación de la situación marital con la PT, no encontrándose en general relación (65)(34)(173)(165), salvo en el estudio de *Moreira et al.* en el que se observaba un mayor riesgo de PT en los pacientes separados frente a los casados (35).

*Zoufaly et al.*, en Alemania y *Wójcik-Cichy et al.* en Polonia mostraron un aumento de riesgo de PT en los pacientes en los que no se conocía la vía de transmisión de la enfermedad. (OR 1,46; 95% CI 1,00–2,12  $p < 0,001$  y OR:4,29 1,45–12,62;  $P = 0.008$  respectivamente), lo que se puede deber a una infraestimación del riesgo por parte de los pacientes (32) (45). En nuestro estudio, esta categoría no fue incluida en el análisis, aunque sólo suponía el 4,6% del total de los casos.

La transmisión por uso de drogas intravenosas (UDI) es otra de las causas que con frecuencia se ha relacionado con la PT. Así *Sobrino et al.* describían en CoRIS un riesgo de 2,78 (IC 95% 2,01-3,84) de PT y de 2,78 (IC 95% 1,93-4,00) de PA en los pacientes que adquirirían la infección por UDI (28). En COHERE en el periodo 2000-2008 se observó un aumento de la PT en los pacientes que adquirieron la infección por UDI en el Este de Europa y en varones UDVP en el Sur de Europa (174). También datos más recientes (entre 2010 y 2013) muestran un aumento de la PT en este colectivo (OR 1,16 por año; IC95% 1,02-1,32,  $p = 0,024$ ) en Europa, a pesar del descenso global de las nuevas infecciones VIH (26).

En la cohorte italiana MASTER los pacientes UDVP tenían un riesgo 1,27 (IC 95% 1,15–1,40;  $p < 0.001$ ) veces mayor de PT, que se ha mantenido estable durante el tiempo desde 1985 hasta 2013(64). Los autores relacionan esto con la escasez de programas de reducción de daños e intercambio de jeringuillas que han existido en este país, no obstante, según *Cruciani et al.*, gran parte de las transmisiones en este colectivo se deberían realmente a relaciones sexuales sin protección en el contexto de consumo de drogas, más que a la vía intravenosa por sí misma (175).

En la cohorte ATHENA en Países Bajos, *E Op de Coul et al.* describieron un riesgo 1,73 veces mayor (IC95% 1,52 to 1,97) de PT y 1,88 (IC95% 1,66 to 2,13) de EA entre 1996 y 2014 (166).

Por el contrario *Zoufaly et al* en la cohorte alemana (ClinSurv Cohort) observó una menor probabilidad de PT en los pacientes UDVP (OR:0,51, IC95% 0,36-0,76) (32). También en Ontario (Canadá), *Wilton J* describió menor riesgo tanto de PT como de diagnóstico tardío en los pacientes UDVP (OR: 0.68, IC95% 0.49-0.95)(27).

Así pues, en este aspecto los datos son contradictorios y parecen depender más de factores locales. En comunidades donde los pacientes UDVP se encuentran aislados y con dificultades de acceso al sistema sanitario, esto supondría un factor de riesgo para la PT, sin embargo en otras regiones donde existen programas de reducción de daños y campañas de despistaje, ser UDVP se comportaría como un factor protector, englobándose dentro de los grupos clásicos de riesgo para la infección por VIH (27). Por otro lado, algunos estudios postulan que la asociación entre la transmisión por UDI y la PT refleja más que un diagnóstico tardío “per se” una demora en el acceso al sistema sanitario (33).

En nuestro estudio no hemos encontrado que la transmisión por UDI se asocie con la PT ni con la PEA. Si bien el porcentaje de pacientes UDVP es bajo en nuestra muestra (8,8%), pudiendo plantearse que existiera una falta de potencia estadística para encontrar diferencias, lo cierto es que las proporciones de pacientes UDVP son similares tanto en el grupo de PT, PEA y los que no lo son, no observándose siquiera una tendencia. Por tanto, en nuestra población la adquisición de la infección VIH por UDI no supone actualmente un factor de riesgo para la PT y la PEA, y esto es una singularidad frente a otras cohortes de características similares como CoRIS. Este dato puede estar alterado porque el número de nuevos diagnósticos de infección VIH que han adquirido la infección por UDI en nuestro hospital es realmente escaso en los últimos años, pero también puede ser reflejo de un óptimo funcionamiento de los programas de atención a drogodependientes que en nuestra comunidad están bien desarrollados.

Acorde a la literatura científica en nuestro estudio observamos que **ser mujer** es factor protector para la PT, aunque no lo es para la PEA. Múltiples estudios concluyen que el **ser hombre** aumenta el riesgo de PT. En CoRIS se observaba un riesgo de 1,38 veces mayor de PT y de 1,39 de PEA en los varones respecto a las mujeres (28). En algunos estudios, se evalúa este impacto en subgrupos combinando el sexo y el modo de transmisión, así se observa que los varones HTS tienen mayor riesgo de PT que los varones HSH(166)(27)(174). Esto podría llevarnos a pensar que el efecto se debe en gran parte al modo de adquisición de la enfermedad más que al sexo en sí, sin embargo *Jiang H et al.* publicaron un meta-análisis de 32 estudios que mostraba, tras ajustar por el resto de factores, que el ser varón representaba un riesgo mayor de PT y PEA de forma independiente (1,73 IC95% 1,59-1,89 y OR: 1,38 IC95% 1,18-1,62 respectivamente) (30). Estas diferencias podrían explicarse, al menos en parte porque las mujeres tienen una mayor probabilidad de que se les realice la prueba

diagnóstica de la infección VIH en algún momento de su vida debido a la implantación del despistaje prenatal. Sin embargo, la implementación de estas medidas no es homogénea variando de una región a otra, lo que hace que también los resultados varíen en los diferentes estudios. Por otro lado, muchas mujeres se diagnostican de la infección tras el diagnóstico de la pareja, momento en el que en general están aún asintomáticas.

Algunos estudios discrepan y muestran que ser mujer sería un factor de riesgo para la PT. Esto se observa en países en vías de desarrollo, donde la mujer en ocasiones tiene menos conocimientos sobre salud y un acceso más difícil al sistema sanitario que los hombres, siendo un reflejo de las desigualdades aún existentes entre hombres y mujeres. Así, en un estudio realizado en Etiopía ser mujer representaba un riesgo 1,2 (IC95% 1,003-1,4) veces de PT que ser varón (34). También en otros países con más recursos encontramos datos similares, como en un estudio realizado en Ontario (Canadá) donde se observó que ser mujer suponía un riesgo de 1,5 veces (IC95% 1,12-2) de diagnóstico tardío y un riesgo 1,57 (1,15-2,14) de PT, lo que los autores atribuyen a factores epidemiológicos locales (27).

Respecto a la PEA, en nuestro estudio no encontramos diferencias de riesgo entre hombres y mujeres. En otros estudios que esto se ha explorado, si se ha encontrado un mayor riesgo en los varones como ya se ha descrito. El hecho de no encontrar esta relación podría deberse más a cuestiones metodológicas, dado un número menor de pacientes y una escasa proporción de mujeres, más que a una causa clínica. Así por ejemplo, en el meta-análisis mencionado previamente se describía una gran heterogeneidad de los datos agrupados, en parte explicada por factores locales, número de pacientes y proporción de mujeres en los estudios, que aunque no influía en el resultado final, si podía alterar la magnitud del efecto (30).

Otro factor que encontramos en nuestro estudio que impacta sobre la PT y la PEA **es la región de origen** de los pacientes. Así pues observamos cómo ser extranjero supone un riesgo de PT 2,2 veces (IC95% 1,4-3,3) mayor que ser de origen español, no encontrándose claras diferencias en cuanto a la PEA. También en CoRIS se observaba que provenir de África subsahariana o de Latinoamérica suponía un mayor riesgo de PT [OR:1,62 (IC95%:1,32-1,99) y OR: 1,44 (IC95%: 1,15-1,81) respectivamente] y en este caso también de PEA [OR: 1,61 (IC95%: 1,31-1,99) y OR:1,54 (IC95%:1,27-1,8) respectivamente] (28).

En Europa en la cohorte COHERE se observa que ser de origen africano y de otros países no europeos supone también mayor riesgo de diagnóstico tardío [aOR: 1,75 (IC95% 1,66–1,84) y aOR 1,40 (IC95%1,32–1,48)] acorde a nuestros datos. Además en este estudio también se

observaron diferencias regionales, con un mayor riesgo de diagnóstico tardío en los pacientes provenientes del Sur de Europa frente aquellos de Europa central (aOR: 1,41; IC95: 1,33-1,48)(174).

Otras cohortes europeas muestran la misma tendencia. En un estudio de cohorte retrospectivo en Bélgica ser inmigrante de origen africano o de otras regiones diferentes a Bélgica suponía un factor de riesgo tanto para la PT [aOR 3,4 (IC95% 1,9–5,9)] y [(aOR 1,9 IC95% 1,0–3,4) respectivamente] , como para PEA [aOR 2,6 (1,4–4,9) 2.3 (1.1–4.8) y 2.3 (1.2–4.3) 1.76) respectivamente). En este estudio ser refugiado aumentaba modestamente el riesgo de PT y PEA pero sin alcanzar la significación estadística (161). Cabe destacar que hasta el 54,3% de los pacientes incluidos eran de origen africano.

Otro estudio realizado en Alemania observaba también un aumento de riesgo en la PT entre los inmigrantes procedentes de África subsahariana y con una tendencia creciente en los últimos años (32). En la cohorte francesa se observó que tanto los varones HTS como las mujeres de origen subsahariano tenían mayor riesgo de PT que los hombres franceses HSH(63). En otro estudio transversal ser mujer supuso un factor protector para la PT salvo en el subgrupo de pacientes de origen africano (35).

*Camoni et al.* en Italia describieron un mayor riesgo de PT en los pacientes inmigrantes así como en aquellos procedentes del Centro y Sur de Italia respecto a la región Norte(176).

*Buetikofer S et al.*, sin embargo, en Suiza, no encontraron mayor riesgo de PT en pacientes de origen africano o latinoamericano, aunque sí que lo observaron en aquellos de origen asiático, si bien el tamaño muestral del estudio era pequeño, con sólo 281 pacientes. (162). La cohorte ATHENA también describe mayor riesgo de PT y PEA en inmigrantes de cualquier procedencia. (166)

Como vemos, el mayor riesgo de PT en inmigrantes es una constante en los estudios realizados en países desarrollados, reflejando una situación sociopolítica concreta que revela como las diferencias socioeconómicas existentes entre los pacientes nativos y extranjeros impactan de forma determinante sobre el acceso a la salud.

De hecho un estudio realizado en España por *Díaz A et al.* en un centro de enfermedades de transmisión sexual, con 2.499 pacientes varones HSH incluidos, demostró una interacción entre el sexo y los niveles de estudios (marcador del nivel socioeconómico), observando que los varones de origen africano o latinoamericano con bajos niveles de estudios tenían mayor

riesgo de PT pero no así los que tenían unos niveles de estudios altos (41), destacando por tanto, que más que un efecto del país de origen en sí, lo que influye en la PT probablemente es todo lo que rodea a la etiqueta de inmigrante, con más riesgo de exclusión social, barreras idiomáticas, desconocimiento de los recursos disponibles, dificultad de acceso al sistema, aislamiento en grupos cerrados, precariedad laboral y situación irregular.

En nuestro medio, sin embargo, no encontramos estas diferencias de riesgo entre inmigrantes y nativos respecto a la PEA y la presentación con sida al diagnóstico. Esto también se observaba en estudios en CORIS más antiguos (2004-2006), donde el criterio utilizado para el estudio del retraso diagnóstico era el de PEA, no encontrándose diferencias de riesgo entre ser extranjero o español (considerando que la mayoría de los inmigrantes eran de origen latinoamericano)(171), así como en otro estudio que evaluaba el periodo 2004-2010, donde ser inmigrante suponía factor de riesgo para la PT, pero no así para la PEA y la presentación con sida.(81).

Esto podría explicarse porque los pacientes con PEA, que en general están más sintomáticos y graves que los pacientes con PT (hasta un 32,2% de los pacientes con PEA tenía enfermedades definitorias de sida, frente a un 21,6% en los pacientes con PT), acceden con más frecuencia a otros recursos sanitarios, generalmente las urgencias hospitalarias, donde la atención es universal en nuestro país, diluyéndose así por tanto, las barreras de acceso sanitario entre inmigrantes o nativos, no ocurriendo lo mismo con los pacientes menos graves o incluso asintomáticos como pueden ser los pacientes con PT, que accederían a través de otros ámbitos (centros ambulatorios, consultas de especialistas..) donde sí es más fácil ser atendido siendo nativo frente a extranjero en situación irregular. Esto no justificaría, sin embargo, la discrepancia con CoRIS, donde se observaba un mayor riesgo de PEA en los pacientes inmigrantes (28). Quizás se explique por factores locales, inherentes al ámbito de nuestro estudio, situado en una gran ciudad, donde el acceso a las urgencias hospitalarias es sencillo tanto por cercanía como por medios de transporte, y donde la infraestructura en cuanto a programas sociales y ONGs que apoyen a estos colectivos podría estar más desarrollada que en otros puntos de la geografía española representados por CoRIS. En un estudio realizado en Georgia, se observaba como el riesgo de PT y PEA era mayor en aquellos pacientes que no vivían en la capital (62).

En los estudios de países en vías de desarrollo, fundamentalmente en África no se explora el origen de los pacientes, dado que la inmigración no suele ser una realidad demográfica

relevante en este sentido. Algunos estudios incluyen la raza como factor predictor, sin observarse diferencias significativas, como el realizado por *Sogbanmu, O et al.* en Sudáfrica (si bien el 96,4% de los pacientes incluidos eran de raza negra) (173). En Ontario (Canadá) se observaron diferencias en cuanto a la PT en el subgrupo de raza negra, pero que incluía también pacientes latinoamericanos y africanos lo que se traduce de nuevo en el riesgo atribuible a ser extranjero (27). En nuestro estudio no se incluyó la raza, puesto que la proporción de pacientes no caucásicos es baja en nuestro medio, esta variable es compleja de definir y está en entredicho su utilidad, no considerando que fuera a tener un impacto relevante en los resultados.

Otro factor explorado en algunos estudios y que indirectamente puede estar reflejando la región de origen o la raza es la religión. Así en múltiples estudios de África se incluye esta variable, no obteniendo sin embargo diferencias en cuanto a la PT y la práctica religiosa expresada (65) (34)(173). Sin embargo, en un estudio transversal en Francia, el tener creencias religiosas se asoció en hombres HTS y mujeres no inmigrantes con la PT y la PEA, revelando probablemente la presencia de más barreras para la realización de la prueba diagnóstica de infección VIH debido a un mayor estigma auto-percibido (35).

El nivel socioeconómico influye directamente en el acceso a los sistemas de salud, con lo que puede determinar las desigualdades de atención sanitaria existentes entre colectivos sociales menos favorecidos incluso en sistemas sanitarios donde la asistencia es universal, puesto que condiciona otras barreras de accesibilidad al sistema. Sin embargo, es una variable difícil de medir. **El nivel educativo** se ha utilizado ampliamente como indicador del nivel socioeconómico en adultos, siendo un buen marcador subrogado porque se mantiene relativamente estable en el tiempo, se relaciona con las oportunidades laborales y los ingresos económicos subsecuentes, no tiene relación causal inversa (es decir, ocurre antes generalmente que el deterioro en salud) y es relativamente fácil de medir. Además, desde el punto de vista de la salud, un mayor nivel educativo también determina una mejor comprensión de los procesos médicos y tratamientos, así como más habilidades y recursos para interaccionar con los profesionales sanitarios y unos hábitos de vida más saludables incluyendo revisiones médicas rutinarias(36)(177).

Por todo ello, en algunos de los estudios sobre la PT se analiza la relación con el nivel de estudios. Así *Sobrino et al* en CoRIS observaron mayor riesgo de PT y PEA en pacientes con niveles de estudios primarios o secundarios frente a aquellos con estudios universitarios (28).



En COHERE también se observó que la PEA era más frecuente en los pacientes con estudios bajos, con un riesgo 1,72 (IC 95% 1,48–2,00) veces mayor en pacientes con estudios primarios o sin estudios frente a aquellos con estudios universitarios, aunque al realizar un análisis estratificado por sexos, estas diferencias eran menos patentes en las mujeres (36).

En Francia se observó un mayor riesgo de PEA y PT en los pacientes de las regiones de ultramar y en varones HSH, no así sin embargo en el análisis realizado en los subgrupos de varones y mujeres HTS (35). En Sudáfrica, *Sogbanmu et al.* encontraron un riesgo de hasta 5,63 veces mayor (aOR IC95% 1,68–18,85) de PT en los pacientes sin estudios frente a los que tenían estudios superiores. También en un estudio realizado en Latinoamérica y El Caribe los estudios superiores fueron protectores para la PT (aOR 0,97; IC95% 0,95–1,00;  $p=0.005$ )(169) En España, sin embargo, otro estudio llevado a cabo en la red de clínicas de enfermedades de transmisión sexual únicamente en pacientes HSH, observó una interacción entre el nivel de estudios y la región de origen, viendo que en aquellos pacientes procedentes de Latinoamérica y África el nivel de estudios bajo suponía un riesgo para PT pero no se observaba esta diferencia en los pacientes de otras regiones. (41)

Así pues, la relación entre el nivel de estudios y la PT y PEA no queda clara en la literatura científica. Muchos estudios no la incluyen en sus análisis (64)(32) (63)(163)(164) y otros que sí la exploran no encuentran diferencias significativas (173)(34)(65)(42)(170) o encuentran algunas interacciones, como otro estudio en Suiza donde se observaba mayor proporción de PT en los pacientes con niveles de estudios bajos, sin embargo no se incluía esta variable en el análisis multivariante por encontrar una colinealidad con el grupo de riesgo y el sexo (162).

En nuestro estudio, si bien encontramos una mayor proporción de pacientes con bajo nivel de estudios en el grupo de los PT y de los pacientes con PEA, y también una tendencia a un mayor riesgo de PT y PEA en pacientes con estudios secundarios o menores frente a los estudios universitarios, esta no se confirma en el análisis multivariante. Estos datos son congruentes con muchos de los estudios mencionados, aunque discrepan de los resultados de CORIS que supuestamente debería representar a una población más cercana a la nuestra. Puede deberse a varios factores, por un lado en nuestro estudio hasta en un 30% de los pacientes no se conocía el grado de formación académica, lo que podría influir en el resultado, y por otro lado, como ya se ha descrito, la proporción de pacientes universitarios era menor que en CORIS (28). Independientemente de estas posibles explicaciones, según nuestros datos, el nivel de estudios no supondría un factor de riesgo para la PT y PEA en nuestro



medio, lo que podría explicarse por varias razones. En parte, al estudiar una población de un área urbana donde la tasa de escolarización es elevada, encontramos que la mayoría de nuestros pacientes tienen estudios secundarios o superiores, siendo este nivel educativo probablemente suficiente para superar las barreras descritas de acceso al sistema sanitario. Así pues, en tanto que la educación es gratuita y obligatoria hasta los 16 años en nuestro país es posible que en este contexto, el nivel de estudios no sea tan buen indicador de la posición socioeconómica. Sería interesante poder tener otros marcadores de este estatus en nuestros pacientes, o poder comparar estos datos con otros distritos de Madrid con menor depresión socioeconómica. Si nos fijamos, muchos de los estudios mencionados que encontraban relación de la PT y PEA y la formación académica se habían realizado en países en vías de desarrollo donde las desigualdades son más pronunciadas y posiblemente tienen más impacto en este marcador subrogado.

También es posible, que aunque sí existan unas diferencias socioeconómicas remarcables entre los pacientes, éstas no sean tan determinantes en cuanto al acceso a los cuidados médicos en nuestro país, donde el sistema sanitario es universal. Incluso es probable, que respecto al tipo de patología que estamos considerando, el tener acceso a una sanidad privada tampoco ofrezca ninguna ventaja añadida, puesto que el grueso de la atención de la infección VIH en nuestro país se realiza en la sanidad pública, y en este ámbito, los servicios de atención primaria, urgencias y unidades especializadas son accesibles y presentan circuitos bien definidos.

Algunos estudios, han explorado otros indicadores del nivel socioeconómico como el contexto ocupacional sin que se muestre como claro predictor de la PT y/o PEA (65) (178)(44). En otros, sin embargo, como referían Agaba, *P et al.* en Nigeria, el ser desempleado suponía un factor de riesgo para la PT, mientras que ser funcionario militar protegía frente a la PEA, lo que los autores explican por la realización de campañas de prevención en este colectivo (42).

Otra variable que se evalúa en algunos estudios es la **procedencia rural o urbana**. Así, en Guatemala Meléndez *J et al.* observaron cómo los pacientes de áreas urbanas tenían menos probabilidad de PT [aOR 0,71, (IC95% 0,59-0,84)  $p < 0.0001$ ] respecto a los de áreas rurales. (168). Otro estudio en una ciudad del Sudeste de la India también describía un mayor riesgo de PT en los pacientes que provenían de áreas rurales [aOR: 3,19; (IC95%:1,98–5,13)  $p < 0,001$ ] (178). Sin embargo, esto está muy influenciado por factores locales y regionales,

encontrando estudios que muestran todo lo contrario, como el de *Fomundam, H et al.* en Sudáfrica, donde se veía que los pacientes atendidos en los municipios urbanos tenían más riesgo de PT que aquellos atendidos en áreas rurales, en parte debido a fenómenos de migración a las ciudades, lo que condicionaba una saturación de los sistemas sanitarios urbanos, dificultando así el acceso a ellos (165).

**Otros factores** han sido relacionados con la PT y PEA. Así *Agaba et al.* describieron una mayor probabilidad de coinfección por VHB y VHC en los pacientes con PT y PEA. (42), mientras que *Jeong G et al.* en la cohorte TAHOD en Asia no encontró relación entre la infección por VHB y VHC y la PT. (167) En nuestro estudio no incluimos estas variables dado que no se observaban diferencias basales en la población de PPT frente a los PNPT en este aspecto, y no se ha descrito como un factor claramente relacionado.

Desde el punto de vista clínico, aunque menos explorados en la literatura otras variables han sido estudiadas en cuanto a su relación con la PT. Así *Kundro et al.* en Buenos Aires y *Sogbanmu, O et al.* en Sudáfrica incluyeron el consumo de alcohol como factor de estudio, no encontrando asociación con la PT, mientras que un meta-análisis realizado sobre los estudios publicados en Etiopía sí describía dicha relación (179)(170)(173). *Sogbanmu O et al.* también evaluaron la relación del índice de masa corporal (IMC) con la PT, observando que los pacientes con sobrepeso tenían más riesgo de PT que los pacientes obesos, pero no observándose estas diferencias en cuanto al resto de categorías, siendo por tanto los resultados poco concluyentes (170). En otro estudio realizado en China por *Dai S et al.* en el que se entrevistaron 899 pacientes con infección VIH, se observó que aquellos que referían una pérdida inexplicada de peso previa al diagnóstico tenían más riesgo de PEA (180). También en Etiopía *Gesesew et al.* encontraron asociación entre la coinfección por tuberculosis y la PT(34).

Aunque respecto a los factores psicosociales que pueden condicionar la PT hay menos evidencia científica, algunos estudios examinan estas variables. Así, en el estudio de *Gesesew et al.* los pacientes que tenían realizada alguna prueba diagnóstica previa con resultado negativo, presentaban menos riesgo de PT que aquellos que nunca se habían realizado la prueba(34), relación que también se observaba en el estudio de *Díaz et al.* en pacientes HSH en España (181). En este estudio, además los pacientes cuya pareja tenía infección por VIH conocida, tenían menos riesgo de PT, mostrando por tanto, una autopercepción de riesgo en ambas situaciones, que facilitaría un diagnóstico más precoz. En esta línea, los pacientes que

se realizaban la prueba diagnóstica por la presencia de síntomas o por indicación médica tenían más probabilidad de ser presentadores tardíos que aquellos que se lo habían realizado por una situación de riesgo, cribaje diagnóstico o decisión personal (164)(44)(163)(161).

Por último, en algunos estudios se ha encontrado una relación directa con el año de diagnóstico, siendo la PT menos frecuente cuando más reciente sea el diagnóstico, reflejando indirectamente una mejora en el diagnóstico precoz a lo largo del tiempo (62)(27)(63)(34). Otros estudios sin embargo no muestran esta asociación, incluso describen la relación inversa(167)(64), probablemente esto se vea influenciado por factores regionales complejos, relacionados con las campañas diagnósticas propias de cada país, así como situaciones sociopolíticas diferentes, por lo que no son datos generalizables. En la tabla 109 se exponen los principales estudios mencionados y sus resultados

En resumen, podemos concluir que en nuestra cohorte, tanto la PT como la PEA se asocian con ser varón, tener mayor edad y haber adquirido la infección de VIH por vía heterosexual, datos congruentes con lo que se describe de forma consistente en la literatura científica. También el ser inmigrante se relaciona con la PT acorde a los estudios realizados en países desarrollados con movimientos migratorios similares, no siendo así respecto a la PEA en nuestro caso, debido posiblemente a factores locales ya descritos. Tampoco en nuestra cohorte encontramos relación entre el nivel de estudios y la PT o la PEA, explicado quizás en parte por la idiosincrasia de nuestra población, localizada en una zona urbana y en un país con un sistema educativo universal, lo que garantizaría una tasa de escolarización suficiente para sobrepasar las barreras de acceso al sistema sanitario y diluir por tanto las supuestas diferencias esperadas entre los PPT y los PNPT, llevándonos, por otro lado a plantear, que posiblemente en nuestro medio, el grado de formación académica no sea el mejor indicador para medir el nivel socioeconómico.

Los factores de riesgo descritos se mantienen para los varones en el análisis estratificado por sexos, no siendo así en el caso de la mujer, en el que solamente la relación con la edad se conserva. Esto podría indicar que el cribado universal que se realiza durante la gestación tiene suficiente impacto en el colectivo de mujeres como para diluir el peso de los factores que condicionarían la PT. Para eliminar este efecto deberíamos estudiar sólo a las mujeres que no han tenido ningún embarazo, pero en nuestro caso, el escaso tamaño de la muestra posiblemente no permitiría establecer conclusiones

Tabla 109. Principales estudios sobre factores predictores de PT y PEA

	Estudio	Tipo de estudio	Lugar	Número de pacientes/%varones	Periodo de tiempo	Criterios PT/EA	%PT	%EA	Factores asociados PT		Factores asociados EA	
									Mayor riesgo	Menor riesgo	Mayor riesgo	Menor riesgo
1 (176)	<i>Camoni et al. BMC Public Health (2013)</i>	cohorte multicéntrico	Italia	5.545 (75%)	2010-2011	Consenso europeo	55.2%		Mayor edad Transmisión HTS Inmigrante Origen Sur o centro (vs Norte) ADPV		Mayor edad Transmisión HTS Inmigrante Origen Sur de Italia (vs Norte) ADPV	
2 (162)	<i>Simon Buetikofera Swiss Med Wkly (2014)</i>	Cohorte multicéntrica (HIV Swiss Cohort)	Suiza	281 (82%)	2009-2011	Consenso europeo	45%		Mayor edad Origen asiático Transmisión HTS (pareja estable)	Pareja estable en HSH		
3 (26)	<i>Mocroft, A et. al Plos Medicine (2013)</i>	Cohorte prospectiva (COHERE)	Europa	84.524 (71,2%)	2010-2011	Consenso europeo	53,8%	33,2%	Mayor edad Inmigrante Sur de Europa Transmisión HTS ADPV		Mayor edad Inmigrante Sur de Europa Transmisión HTS ADPV	
4 (166)	<i>Op de Coul et al BMJ Open (2016) (</i>	Cohorte ATHENA	Holanda	20.965 (80%)	1996-2014	Consenso europeo	53%	35%	Mayor edad Transmisión HTS o desconocida UDVP Origen no europeo Dx hospitalario vs clínica ETS	Mujer Dx a partir del 2001	Mayor edad Transmisión HTS o desconocida UDVP Origen no europeo Dx hospitalario vs clínica ETS	Dx a partir de 2001

5 (33)	<b>García Olalla et al.</b> Aids research and therapy (2011)		Barcelona (España)	2.057 (83,3%)	2001-2009	Consenso europeo	55.6%		Mayor edad Transmisión HTS ADPV Inmigrante			
6 (181)	<b>Díaz A et al.</b> Eurosurveillance (2015)	Cohorte multicéntrica (centros de ETS)		España Tavka	2003-2011	Consenso europeo	25,3%		Mayor edad No test dx previos test dx > 12 m Inmigrante y bajo nivel educativo	Primoinfección sintomática Pareja VIH		
7 (28)	<b>Sobrino-Vegas et al.</b> Journal of Infection (2016)	Cohorte multicéntrica Prospectiva (CoRIS)	España	3.359 (83,2%)	2004-2013	Consenso europeo	46,9%	28,6%	Varon Mayor edad Transmisión HTS ADPV Bajo nivel educacional Inmigrante (SSA/LA)		Varon Mayor edad Transmisión HTS ADPV Bajo nivel educacional Inmigrante (SSA/LA)	
8 (35)	<b>Kayigan d'Almeida Wilsona et al.</b> AIDS Care (2014)	Estudio transversal	Francia	1.096 (66%)	2003-2011		47.7%	29.3%	Mayor edad	Mujeres (excluyendo origen africano)	Mayor edad	
9 (63)	<b>Claire Montlahuc et al.</b> J Acquir Immune Defic Syndr (2013)	Cohorte multicéntrica	Francia	20.496 (65%)	2003-2009	Consenso europeo	53.9%	31.2%	Mayor edad	Transmisión HSH		
10 (62)	<b>Nikoloz Chkhartishvili et al.</b> Plos One (2017)	Estudio retrospectivo	Tbilisi (Georgia)	1.987 (74,4%)	2012-2015	Consenso europeo	63,4%	43,8%	Mayor edad Transmisión heterosexual ADPV Dx antes 2014		Mayor edad Transmisión heterosexual ADPV Dx antes 2014	

11 (163)	<b>Wójcik-Cichy, K et al.</b> <b>AIDS Care</b> <b>(2018)</b>	Estudio retrospectivo	Lodz (Polonia)	412 (84%)	2009-2017	Consenso europeo	62,86%	36,3%	Mayor edad Transmisión HTS o desconocida ADPV Test dx solicitado por el médico			
12 (32)	<b>Zoufaly, A et al.</b> <b>HIV Medicine</b> <b>(2012)</b>	Cohorte multicéntrica prospectiva	Alemania	6.891 (80%)	1999-2010	Consenso europeo	51,8%	36,4%	Mayor edad Transmisión HTS o desconocida Inmigrante	Mujer Transmisión HSH ADVP		
13 (161)	<b>Darcis G et al.</b> <b>Scientific Reports</b> <b>(2018)</b>	Estudio de cohorte retrospectiva	Liege (Bélgica)	687 (55,3%) (54,3% SSA)	2006-2017	Consenso europeo	44%	24%	Mayor edad Varones Transmisión HTS Inmigrante (SSA)		Mayor edad Transmisión HTS Inmigrante (africano)	
14 (27)	<b>Wilton, J. et al.</b> <b>HIV Medicine</b> <b>(2019)</b>	Cohorte multicéntrica	Ontario (Cánada)	1.819 (80,2%)	1999-2013	Consenso europeo	54 %	31.8%	Mayor edad Varón HTS Mujer Raza negra SSA/LA	ADPV	Mayor edad Varón HTS Mujer Raza negra SSA/LA No Indígenas	ADPV
15 (164)	<b>Dickson NP et al</b> <b>HIV Medicine</b> <b>(2012)</b>	Estudio cohorte	Nueva Zelanda	606	2005-2010	Consenso europeo	50%	32%	Mayor edad Transmisión HTS Raza no europea	Mujeres	Mayor edad Raza no europea No test dx previos	
16 (168)	<b>Meléndez J et al.</b> <b>AIDS and Behaviour</b> <b>(2018)</b>	Cohorte retrospectiva	Guatemala ciudad (Guatemala)	3.686 (57,9%)	6/2015-9/2015	Consenso europeo	81,1%	NA	Mayor edad Varon Transmisión HTS Zona rural			

17 (170)	<b>Kundro M et al. Medicina (2016)</b>	Estudio retrospectivo	Buenos Aires (Argentina)	631 (61.7%)	2002- 2014	CD4< 350 CD4 < 200 (asintomáticos)	26.5%	19%	Mayor edad Transmisión HTS ADPV			
18 (169)	<b>Crabtree- Ramirez, B et al. Plos One (2011)</b>	Estudio transversal	América Central y del Sur y Caribe	8.515 (60%)	1999- 2010	CD4 < 200 +/-SIDA		76%			Mayor edad Varón	Alto nivel educativo Empleo activo Transmisión vía sexual
19 (65)	<b>Luma H et al. MC Infectious Diseases (2018)</b>	Cohorte retrospectiva	Douala (Camerún)	1.866 (55%)	1996- 2014	Consenso europeo	89.7%	76.4%	Trabajador Dx por sospecha clínica	Dx > 2010 Estudiante Dx rutinario o donación sangre o Pareja VIH		
20 (34)	<b>Gesezew H et al. BMC Infectious Diseases (2018)</b>	Cohorte retrospectiva	Jimma (Etiopía)	5.299 (41,1%) (7,5% niños)	2003- 2015	2003-2011: CD4 <200 2011-2015: CD4 <200 +/- estadio 3-4 OMS	66,7% adultos 57% niños		Menor edad Mujeres No test VIH previo Dx < 2012 Tuberculosis En niños: ningún factor asociado			
21 (165)	<b>Fomundam, H et al. South African Medical Journal (2018)</b>	Estudio transversal	Sudáfrica	8.138 (31%)	2014- 2015	<u>3 criterios:</u> CD4 < 500 CD4< 350 CD4 <200 +/- estadio 3-4 OMS	79% CD4<500  60% CD4<350	33%			Mayor edad Varón Mujeres no gestantes Habitante zona urbana	
22 (173)	<b>Sogbanmu et al. Medicine (2019)</b>	Transversal	Cabo Oriental (Sudáfrica)	335 (31%)	8/2016- 7/2017	Según consenso Europeo	60%	35%	Mayor edad Varón Sin estudios Sobrepeso			

23 (44)	<b>António L. Moreira et al.</b> <b>International Journal of Environmental Research and Public Health</b> <b>(2016)</b>	Casos y controles	Cabo Verde	368 (41,6%)	2004-2011	Consenso europeo	51,9%		Mayor edad Test dx solicitado por el médico			
24 (167)	<b>Su Jin Jeong et al.</b> <b>AIDS Research and Human Retroviruses</b> <b>(2015)</b>	Cohorte multicéntrica prospectiva	Región Asia y Pacífico	3.744 (72%)	2003-2012	CD4<200 o/y SIDA		72%			Mayor edad ADPV	Mujer Transmisión HSH
25 (42)	<b>Agaba, P et al</b> <b>HIV Medicine</b> <b>(2014)</b>	Cohorte retrospectiva	Jos (Nigeria)	14.487 (34%)	2005-2010	Consenso europeo	85,6%	63%	Varón Mayor edad Empleado público Remitido de un hospital Coinfección VHB/VHC		Varón Mayor edad Desempleado Remitido de un hospital Coinfección VHB/VHC	

Abreviaturas: Dx: diagnóstico; ETS: Enfermedades de transmisión sexual; HTS: heterosexual; HSH: Hombres que tiene sexo con hombres; SSA Subsahariano; LA.: latinoamericano



#### 4. Factores de riesgo para la presentación en estadio sida al diagnóstico.

En nuestro trabajo también hemos evaluado los factores predictores de tener sida al inicio o antes del seguimiento (según los criterios clínicos de la definición de los CDC 1993)(145), si bien los datos deben ser interpretados con cautela, puesto que el número de casos de sida es mucho menor frente al de casos sin sida (55 frente 444) y puede influir sobre los resultados del análisis estadístico.

Gran parte de los estudios que exploran estos determinantes no son recientes y se basan en los registros nacionales de casos de sida de los que muchos países disponen desde los primeros años de la epidemia.

Es posible que el descenso drástico de los casos de sida tras la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, la evidencia acumulada a lo largo del tiempo acerca de los beneficios de introducir el TAR precozmente y la utilidad de los criterios inmunológicos en determinar el pronóstico, entre otros factores, condicionen que, para explorar las características de los pacientes que acceden tardíamente a los beneficios del seguimiento y tratamiento antirretroviral, los estudios recientes prefieran abarcar un espectro más amplio centrándose en la PT y PEA (según las definiciones de consenso), donde los pacientes con sida al diagnóstico estarían también representados.

No obstante, consideramos que evaluar el subgrupo de pacientes con sida al diagnóstico por separado puede ser relevante, ya que debido a su extrema gravedad, peor pronóstico y complejidad en el manejo clínico, es fundamental conocer los factores que nos ayuden a identificar a los pacientes en riesgo de presentarse en fases tan avanzadas.

En el año 2003, *Castilla et al. en España y Castelnovo et al. en Italia*, evaluaron la incidencia y los factores asociados a los pacientes que se presentaban con sida al diagnóstico respecto a aquellos pacientes con casos de sida presentes en otro momento del seguimiento. Más recientemente otro estudio en Italia de *Taborelli et al.* exploraba estos factores en el periodo posterior a la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, desde 1999 al 2013, también respecto al global de los pacientes con diagnóstico de sida. Otros estudios, como *Bonjour et al. en Venezuela*, evaluaban los factores asociados con sida en el conjunto de pacientes con infección VIH (49).

En estos estudios se observa de forma constante que ser varón supone un factor de riesgo para el diagnóstico en estadio sida, condicionado probablemente , como ya se ha comentado

por el cribado prenatal en la mujer(182)(183)(49)(184). También una mayor edad favorece el diagnóstico en estadio sida, si bien algunos estudios muestran datos contradictorios. (183)(184). Respecto al modo de adquisición de la enfermedad, la transmisión sexual supone un factor de riesgo frente a la adquisición por UDI. De hecho, en algunos estudios la vía intravenosa es un factor protector, debido fundamentalmente a las campañas de prevención y diagnóstico que se han realizado en este colectivo. No obstante, cuando se evalúa el número de casos de sida en pacientes con infección VIH ya conocida, se observa que son mayores en este grupo, reflejando que a pesar de presentar un diagnóstico relativamente precoz, posteriormente no logran un seguimiento y cumplimiento terapéutico adecuado (182)(183)(184). Otro colectivo que se vería favorecido por las campañas de cribaje dirigidas disminuyendo así el riesgo de diagnóstico en estadio sida, son los pacientes institucionalizados en centros penitenciarios (40). También algunos estudios reflejan que ser inmigrante puede suponer un riesgo para el diagnóstico en estadio sida (185).

En nuestra cohorte observamos que una mayor edad supone un riesgo para el diagnóstico de sida, probablemente, al igual que ocurría con la PT y PEA, por un menor riesgo percibido tanto por el paciente como por los sanitarios que le han atendido.

Así mismo, el nivel de estudios tanto secundarios como sin estudios/primarios suponen un factor de riesgo para sida frente a los estudios superiores. Esto es llamativo puesto que no se observaba en nuestro trabajo, respecto a la PT y la PEA, siendo por tanto en el estadio sida más patentes las diferencias en cuanto al grado formativo. No encontramos una clara explicación a esta discrepancia, pero planteamos que hay algunos factores que podrían ayudar a interpretarla.

Por un lado, observamos que mientras las diferencias educativas encontradas entre los grupos de PPT y PPEA respecto a PNPT y pacientes sin PEA, aparecían principalmente en relación con la proporción de pacientes con estudios secundarios y universitarios, en los pacientes que se presentan en estadio sida y los que no, estas disimilitudes se acentúan entre los que tienen o no estudios básicos y/o primarios.

Por otro lado, esta relación de riesgo entre el nivel de estudios bajo y la presentación en estadio sida, pudiese estar reflejando factores no explorados en los pacientes diagnosticados en situaciones tan avanzadas, representando quizás a sectores más marginales de la sociedad, carentes de conocimientos básicos de salud, y con un déficit importante de autocuidado, que

retrasaría por tanto la demanda de cualquier tipo de atención médica hasta situaciones insostenibles en que fuera inevitable.

Por el contrario, no observamos como en otros estudios diferencias en cuanto al modo de adquisición o el sexo. Esto podría ser debido en parte al bajo tamaño muestral para dichas variables. (9 mujeres, 3 pacientes UDVP), no pudiendo excluir que estas diferencias sí que existan. Al estratificar por sexo, no encontramos ningún factor predictor en las mujeres, y en los varones se mantiene la edad, confirmando la consistencia de este factor predictor.

## 5. Consecuencias de la PT, la PEA y el estadio sida.

### 5.1 Clínicas

Múltiples estudios de cohortes muestran una mayor morbimortalidad en los pacientes con diagnóstico tardío, y varios ensayos clínicos (entre los que se incluyen el START, SMART, HTPN052 y el estudio de *Severe et al.* en Haití) fundamentan la evidencia de los beneficios que supone el inicio precoz del tratamiento antirretroviral, corroborando así un peor pronóstico en los pacientes con presentación tardía que por definición acceden más tarde a la terapia.

En nuestra cohorte observamos que la supervivencia fue menor en los pacientes con PT. Esto es congruente con otros estudios como en CORIS, donde en el seguimiento de 7.165 pacientes, entre los años 2004 y 2013 se observó que los PPT tenían una tasa de muerte de 1,71 (IC95% 1,49-1,96) por 100 personas-año, frente a 0,31 (IC95% 0,22-0,43) por 100 p-a en los PNTP ( $p < 0,001$ ) (28). También en COHERE, un estudio realizado entre 2000 y 2011 que incluía 84.524 pacientes mostró una mayor probabilidad de muerte en los PPT (38). En otros estudios se observan las mismas conclusiones, así *Chkhartishvili, N et al.*, en Georgia, en una cohorte de 1.987 pacientes entre los años 2012 y 2015, observó unas tasas de mortalidad mayores en los PPT frente a los PNTP, en este caso con valores más elevados que las tasas descritas en CoRIS (6,74 por 100 p-a vs. 1,08 por 100 p-a,  $p < 0.0001$ ) (62).

En nuestro estudio las diferencias de supervivencia entre PPT y PNTP no fueron claramente patentes al aplicar la prueba estadística de log-rank, pero sí se observaron mediante la prueba de Breslow. Esta prueba estadística se realizó porque da más relevancia a las diferencias de los primeros años de seguimiento, dato que interesa en el caso del estudio de la mortalidad en cohortes con largo período de seguimiento como es la nuestra, puesto que si las diferencias no son excesivas pueden tender a igualarse en el tiempo y no detectarse mediante la prueba de log-rank. Esto es concordante con otros estudios, en los que se observa que la mortalidad asociada a la PT está aumentada en los primeros años de seguimiento, tendiendo posteriormente a igualarse, reflejando así los beneficios del tratamiento antirretroviral. En CoRIS se observó un incremento de mortalidad de hasta 10,3 (IC95% 5,5-19,3) veces en los PPT durante el primer año que disminuía hasta 1,9 veces (IC95% 1,2-3) durante el período del primer al cuarto año de seguimiento, y que no alcanzaba la significación estadística a partir del cuarto año. También en el estudio comentado en COHERE, el aumento observado de

mortalidad no se mantenía a partir del segundo año de seguimiento y en la cohorte georgiana la mortalidad era mayor en el primer año de seguimiento. Las causas de muerte también diferían según los períodos, en el estudio de *Sobrino et al* en CORIS, viéndose como las enfermedades definitorias de sida eran la principal etiología en los primeros años de seguimiento (74,6% en los PPT frente al 40% en los PNPT;  $p < 0.013$ ) siendo a partir del cuarto año la enfermedad hepática y los tumores no sida las causas principales (32% y 20% del total respectivamente).

En otro estudio de CORIS anterior, que evaluaba el período 2004-2010 la tasa de incidencia de mortalidad global fue de 1,3 (IC95% 1,12-1,51) por 100 p-a, siendo la tasa de muertes debidas a ENOS de 0,37 (IC95% 0,28-0,45) por 100 p-a frente a 0,59 (IC95%: 0,47-0,74) por 100 p-a debido a enfermedades asociadas a sida. Los tumores no asociados a sida y las causas hepáticas fueron las etiologías de muerte más frecuente dentro del grupo de fallecimientos por ENOS (69).

En nuestro trabajo sólo 2 de los fallecimientos son atribuibles directamente a EAS, mientras que en 4 casos la etiología es desconocida y en el resto (8 casos) la muerte se debió a ENOS y otras patologías.

No obstante, en comparación a otros estudios las tasas de supervivencias obtenidas en nuestra cohorte son algo mejores. Mientras que la supervivencia en el primer año de seguimiento era del 99% en los PPT frente al 100% en los PNPT y a los 5 años del 95% frente al 100%, para igualarse a los 10 años de seguimiento en torno al 93% en ambos grupos, en la cohorte italiana (MASTER) (durante el período 2004-2009), observaban una supervivencia del 95,9% en los PPT el primer año frente al 99,2% en los PNPT y del 92,1% frente al 97,4% respectivamente a los 5 años de seguimiento (64). Podría ser que estas cifras globales de supervivencia algo más favorables, estén influidas por un sesgo de selección en nuestra cohorte, que subestimaría las muertes, al ser posible que pacientes diagnosticados de infección VIH durante un ingreso hospitalario, en situación grave y que fallecieran durante el mismo, no hayan sido incluidos en el estudio al no llegar a haber iniciado estrictamente el seguimiento en nuestra Unidad de VIH.

Por otro lado, en nuestra población de estudio, a pesar de las diferencias encontradas en el análisis de supervivencia, la PT no se mostró como un claro factor predictivo de mortalidad en el estudio de regresión de Cox multivariante (aHR 2,7; 0,7-9,8,  $p=0,136$ ). Esto no es congruente con los estudios mencionados, y en parte planteamos que pueda deberse a un

problema de metodología. En el estudio de *Sobrino et al.* la regresión de Cox únicamente estaba ajustada por la edad y el grupo de riesgo, mientras que en nuestro análisis hemos ajustado también por sexo, lugar de origen y nivel de estudios, lo que pudiera restar potencia estadística. De este modo, el relativo número bajo de eventos acaecidos hace difícil la interpretación de un modelo multivariante. No obstante en el segundo modelo de análisis realizado en busca de factores predictivos de mortalidad, la PT se encontraba cercana a la significación estadística (HR 3,3; IC 95% 0,9-12,1; P=0,067). En este caso solamente la transmisión por UDI se mostró como factor independiente incrementando el riesgo de muerte en 12,8 veces (IC95% 2,6-61,5; p=0,002), dato que también se observa en otros estudios como el descrito en Georgia, aunque con menor impacto (HR 4,30 (IC95%,71-10,79) (62). Esto en parte puede deberse a factores asociados a este subgrupo de pacientes no medidos en nuestro trabajo, como una menor adherencia al tratamiento antirretroviral y menor cumplimiento del seguimiento clínico, pero también podrían reflejar una mayor morbilidad debido en parte a la mayor prevalencia de infección por VHC descrita en este colectivo.

En el estudio mencionado de *Chkhartishvili, N et al.* también se encontraron otros factores predictores de mortalidad: la PT fue uno de ellos (aRR 4,45; IC 95%: 2,59-7,63), así como la mayor edad al diagnóstico, la transmisión HTS, y la ausencia de tratamiento antirretroviral(62).

Muchos estudios, evalúan no sólo la mortalidad sino la progresión clínica generalmente como progresión a sida o considerando ambos eventos en conjunto (aparición de sida y/o muerte). En nuestro estudio observamos también una mayor progresión clínica en este sentido, con una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades asociadas a sida o al evento combinado sida/muerte en los PPT frente a los PNTP durante el seguimiento. Además la PT se mostró como un factor independiente de progresión a sida en el análisis multivariante de regresión de Cox, en consonancia con los datos comentados sobre que la principal causa de muerte al inicio del seguimiento en PPT son las enfermedades asociadas a sida. Podemos por tanto, afirmar, que acorde a otros estudios, un diagnóstico tardío en nuestro medio se asocia con un mayor riesgo de progresar a sida y de muerte.

Este indicador conjunto también fue utilizado en la cohorte PISCIS en Cataluña, que evaluaba el riesgo de progresión clínica (sida y/o muerte) en pacientes inmigrantes durante el período 2004-2016, observando una tasa de incidencia de 1,73 (IC95% 2,6-5,6) por 100 p-a en PPT, frente a 0,38 (IC95% 0,26-0,56) en los PNPT (muy similar por tanto a las tasas descritas en

CORIS sobre mortalidad). Además se evaluaron los factores de riesgo asociados a la progresión clínica tanto en PPT como en PNTP. En el grupo de PT, ser inmigrante proveniente de África subsahariana o Latinoamérica, tener más de 40 años, niveles de estudios bajos o ser transexual suponían un mayor riesgo de sida y/o muerte. En el grupo de PNTP ser varón, la vía de transmisión HTS y la coinfección por VHB aumentaron el riesgo de progresión clínica, mientras que sorprendentemente la coinfección por VHC no incrementó el riesgo en ninguno de los dos grupos (posiblemente influyera en este sentido la disponibilidad de los nuevos tratamientos para la infección por VHC a partir del año 2014 en España) (186).

*Guardigni et al.* evaluaron en Italia los factores de riesgo asociados a progresión clínica (sida y/o muerte) en PPT desde 2007 a 2013, en un estudio unicéntrico que incluía 77 pacientes. Observaron que ser varón, presentar coinfección por VHC (a diferencia del estudio PISCIS), presentar estadio sida al diagnóstico o anemia, así como haber tenido antes alguna enfermedad indicadora de infección por VIH (definidas por el grupo de estudio “HIV in Europe”) eran factores predictores de progresión a sida y/o muerte (187). En nuestro estudio tanto la PT como el nivel de estudios secundarios, primarios y no conocido supusieron un mayor riesgo para la progresión clínica. En el análisis de sensibilidad realizado sin incluir el grado académico, también el ser UDVP suponía un mayor riesgo de sida/muerte.

Esto sugeriría que el nivel de estudios se comportara como un posible factor de confusión entre la adicción a drogas por vía intravenosa y el riesgo de sida/muerte, siendo ambas variables (UDVP y bajo nivel académico) probablemente reflejo de una situación socioeconómica comprometida y de las dificultades que ello conlleva para realizar correctamente el tratamiento y el seguimiento, condicionando así un peor pronóstico.

También en la cohorte D.A.D (formada por 11 cohortes de Europa, Estados Unidos y Australia) se evaluó la mortalidad debida, tanto a enfermedades asociadas a sida como a ENOS y los factores asociados. Se observó cómo tanto el último valor de linfocitos CD4 como el nadir eran predictores independientes de mortalidad debida a EAS y a ENOS, así como el tiempo de inmunosupresión (linfocitos CD4 < 200), lo que de una manera indirecta sería congruente con un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes con diagnóstico tardío. Cabe destacar que en esta cohorte las tasas de mortalidad por eventos ENOS fueron mayores que aquellas por EAS en global así como en todos los estratos de linfocitos CD4 previos al evento (salvo en el grupo de aquellos con valores por debajo de 50 cel/mm<sup>3</sup>). Otros factores que también se relacionaron con la mortalidad por sida fueron la mayor edad, la transmisión por

vía HSH y los antecedentes de haber tenido una enfermedad definitoria de sida previa. Con la mortalidad debida a ENOS los factores fueron también una mayor edad, la coinfección por VHB, el tabaquismo y el haber tomado tratamiento antirretroviral. Este último factor es un hallazgo sorprendente que según los autores puede deberse en parte a un posible sesgo (dado que son pacientes que no fallecerían de enfermedades definitorias de sida, tendrían más posibilidades de fallecer por ENOS) y que por otro lado es probable que a los pacientes a los que se les detectase una ENOS se plantease iniciar el TAR antes(188). Este hallazgo no se confirma en los ensayos clínicos realizados (como estudio START y SMART) que demuestran menor tasa de ENOS en los pacientes bajo TAR.

En nuestra cohorte también observamos un riesgo aumentado de desarrollar ENOS en los PPT frente a los PNPT durante el seguimiento, siendo la PT un factor predictor independiente del evento ENOS o/y sida (aHR 1,5; IC95% 1-2,4,  $p= 0,048$ ), aunque sin alcanzar la significación estadística en cuánto al evento ENOS por sí sólo.

En la cohorte Eurosida (formada por cohortes europeas, Israel y Argentina), *Mocroft et al.* en un seguimiento desde 2001 al 2009 observaron que los pacientes que desarrollaban ENOS o EAS tenían valores menores de linfocitos CD4 en el momento del evento y un nadir de linfocitos CD4 más bajo respecto a los que no los desarrollaban. En el análisis multivariante un valor de la última determinación de linfocitos CD4 menor de 350 cel/mm<sup>3</sup> supuso un mayor riesgo de presentar un evento sida o ENOS. Otro de los factores que se asoció de forma independiente a la aparición de ENOS fue la edad (RR 1,71 por cada 10 años de incremento de edad), lo que es congruente con nuestro estudio, en el que encontramos que la edad es un factor de riesgo tanto para el desarrollo de ENOS como para los eventos combinados ENOS/sida y ENOS/muerte. En la cohorte Eurosida, también se observó asociación de otros factores al desarrollo de ENOS como son la coinfección por VHB y VHC, la diabetes, la hipertensión arterial y el tabaquismo y la presencia de anemia, que en nuestro caso no hemos estudiado (157).

En el estudio de *Masía et al.* ya mencionado de CORIS que incluía 5.185 pacientes, desde el año 2004 hasta el año 2010, se evaluó la incidencia de ENOS y los factores asociados a los mismos.

Así pues, en el análisis multivariante se observó que la probabilidad de la aparición de una primera ENOS se incrementaba con la edad (siendo máxima en pacientes mayores de 50 años), dato congruente con nuestro estudio donde también encontramos que la edad mayor



de 40 años es un factor predictor de ENOS. Aunque en este estudio no se incluían en el análisis de los factores predictores la presencia de PT o EA, sí se incluía el valor de linfocitos CD4 y la presencia de sida al inicio, evaluándose también de forma indirecta estos escenarios. En el análisis univariante se observó que la presencia de enfermedades defintorias de sida y el nivel de linfocitos CD4 al inicio del seguimiento, eran factores de riesgo para el desarrollo de ENOS, (con una relación inversamente proporcional entre el nivel de linfocitos CD4 y el riesgo hasta el dintel de 350 cel/mm<sup>3</sup>), aunque este incremento de riesgo de ENOS en el análisis multivariante sólo se observaba por debajo del dintel de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>. Otro factor que también se relacionó con el desarrollo de ENOS en dicho estudio fue la CV basal elevada, mientras que la transmisión de la infección por vía sexual, un mayor nivel educativo y el recibir tratamiento antirretroviral fueron factores protectores. En nuestro caso el nivel de estudios no se mostró como factor predictor ni de desarrollo de ENOS ni de los eventos combinados ENOS/sida ni ENOS/muerte, y no se incluyó la terapia antirretroviral en el análisis, siendo los porcentajes de pacientes que recibían TAR muy elevados (un 88% del total de los pacientes y alcanzando el 98% en los PPT). *Masía et al*, también estudiaron el riesgo por categorías de ENOS consolidándose la edad como factor de riesgo para todas ellas, mientras que la terapia antirretroviral fue protectora para el desarrollo de patología psiquiátrica y renal (69). En nuestro estudio no realizamos este análisis por categorías, debido al escaso número de eventos en cada grupo, lo que no permitía una suficiente potencia estadística.

Como se ve la edad es un factor constante asociado a un mayor riesgo de ENOS. Esto es lógico, puesto que a mayor edad, también en la población sin infección VIH más riesgo de presentar comorbilidades (sobretudo tumores y eventos CV) y de muerte. La cuestión, por tanto es poder determinar qué parte de este riesgo incrementado se debe en sí a la infección por VIH. *Mocroft, A et al*. intentaron ajustar por estos factores en la cohorte EuroSIDA para ello, definieron 3 grupos de pacientes según su riesgo de progresión clínica (bajo: aquellos con linfocitos CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup> y CV < 50 cop/ml; alto: aquellos con linfocitos CD4 < 350 cel/mm<sup>3</sup> y CV > 10.000 cop/ml e intermedio el resto de los pacientes) y analizaron la incidencia de EAS y ENOS en cada subgrupo ajustando por diferentes variables. Así pues, al ajustar por la edad se observó que en el grupo de pacientes menores de 30 años el riesgo de presentar ENOS era 6 veces mayor en aquellos pacientes del grupo de alto riesgo frente a los de bajo riesgo, sin embargo en el subgrupo de pacientes mayores el riesgo era de sólo 2-3 veces mayor de desarrollar ENOS. Esto confirma pues, que en los pacientes jóvenes, donde el riesgo de comorbilidades “per se” es bajo, la infección por VIH tiene un peso muy relevante en el

desarrollo de las mismas, (sobre todo en aquellos pacientes en que no está controlada), mientras que en los pacientes mayores, donde el riesgo de comorbilidades ya está aumentado el papel de la infección VIH como factor de riesgo sería menor, adquiriendo mayor peso el proceso de envejecimiento en sí mismo y otros factores de riesgo asociados. Respecto al desarrollo de EAS no se observaron estas diferencias, siendo el incremento de riesgo uniforme según los grupos de edad, mostrando por tanto que el riesgo de desarrollar EAS depende más del control de la infección VIH independientemente de la edad del paciente. (189).

Otros estudios también han relacionado el nivel de linfocitos CD4 con el riesgo de ENOS. Así, *Reekie, J et al.* en la cohorte Eurosida en un seguimiento desde 1994 hasta 2008 que incluía 14.453 pacientes observó que a mayores cifras de las últimas mediciones de linfocitos CD4 la incidencia de neoplasias no asociadas a sida era menor, sin embargo esta relación no se observó con el nadir de linfocitos CD4. (190) Otra cohorte (Cascade) en un seguimiento desde 1996 al 2006 observó que tanto el incremento de los últimos valores de linfocitos CD4 como el nadir de linfocitos CD4 se relacionaban con un mayor riesgo de muerte secundarias a enfermedades asociadas a sida y/o ENOS. Al estratificar por categorías de ENOS esta relación se mantenía en los eventos hepáticos, tumores no asociados a sida, infecciones respiratorias, abuso de sustancias y otros, pero no era claro en los eventos CV y no se relacionaba con las muertes violentas, incluyendo el suicidio (191).

En otro estudio realizado en la cohorte italiana MASTER también se observó un mayor riesgo de ENOS en pacientes sin respuesta inmunológica (linfocitos CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup> tras 1 año de terapia antirretroviral efectiva), otros factores también asociados a mayor riesgo de ENOS fueron la edad, la adquisición de la infección VIH por UDI, la coinfección por VHC y la presencia de sida al inicio y durante el seguimiento, sin embargo no se encontró relación con el tipo de TAR utilizado. Como vemos en varios estudios la presencia de enfermedad definitoria de sida se asocia con el desarrollo de ENOS, postulándose que podría existir una disfunción inmune aumentada, o mayor activación o inflamación persistente que condicionara la aparición de ambos eventos en algunos pacientes (192) (193)(194)(195).

Respecto a la relación con la infección por VHC y la aparición de ENOS no está claro si el efecto de incremento de riesgo se puede deber a la propia infección en sí o a otros factores asociados. Por un lado, la mayoría de estos pacientes se encuentran en el grupo de riesgo de UDVP, factor que se ha relacionado con una peor recuperación inmunológica con lo que ello

supone (196). No obstante la infección por VHC en sí misma podría aumentar el riesgo de algunas ENOS por varios mecanismos, por un lado aunque hay datos contradictorios, en algunos estudios se le atribuye condicionar una peor recuperación inmunológica (197)(198), por otro lado como es de esperar se asocia a una mayor proporción de eventos hepáticos, pero también en otros estudios se ha relacionado con una mayor proporción de eventos CV o renales (199)(200). En nuestro estudio no hemos incluido la infección por VHC, puesto que se trata de una cohorte reciente, con porcentajes de coinfección bajos (12,5%) y sin diferencias entre los PPT y PNPT, que es el objeto principal de nuestro análisis, sin embargo sí que se observó un mayor riesgo del evento combinado ENOS/Muerte en los pacientes UDVP.

Tanto en el estudio italiano como en otros, se han explorado además variables resultados compuestas (incluyendo la presencia de ENOS, enfermedades asociadas a sida y muerte) que también hemos incluido en nuestro análisis.

Así en la cohorte MASTER se observó un mayor riesgo de esta variable compuesta en los pacientes con menor recuperación inmunológica, con coinfección por VHC o aquellos que habían sufrido una enfermedad definitoria de sida previamente (192).

En la cohorte holandesa ATHENA se observó un mayor riesgo del evento compuesto ENOS (que incluía eventos CV, cirrosis y tumores no asociados a sida), AES y muerte, en función de los linfocitos CD4 basales, siendo a los 5 años de seguimiento del 17,2% en los pacientes con linfocitos  $< 200$  cel/mm<sup>3</sup>, del 10,7% en aquellos que tenían cifras entre 200 y 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>, y sólo del 7,3% en aquellos con valor de linfocitos por encima de 500 cel/mm<sup>3</sup> (log-rank  $p < 0,0001$ ). En este caso la edad, el tabaquismo, la transmisión por UDI y la presencia de ENOS previas eran factores predictivos del evento combinado (67). También en nuestra cohorte exploramos este evento combinado (ENOS/sida y muerte), y encontramos un mayor riesgo de presentarlo en aquellos pacientes con PT (más inmunodeprimidos basalmente por tanto), observando como factores de riesgo la edad y la transmisión por UDI, similar a los estudios mencionados.

Hasta ahora hemos comentado estudios observacionales, pero en los últimos años existen ensayos clínicos que también han explorado las consecuencias de no acceder precozmente a la terapia antirretroviral, algo que inexorablemente ocurre en los pacientes con PT, PEA y presentación en estadio sida.

El primero de ellos fue el estudio SMART, en el año 2006 que aleatorizó a 5.472 pacientes con más de 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> a recibir TAR o interrumpir el TAR hasta que los linfocitos CD4 disminuyeran por debajo de 200 cel/mm<sup>3</sup>. Se observó que la tasa de mortalidad por cualquier causa, la aparición en enfermedades oportunistas y las ENOS (eventos CV mayores, hepáticos y renales) fueron menores en el grupo bajo tratamiento continuo, resaltando los beneficios de la terapia antirretroviral, a pesar incluso de que en aquellos momentos los fármacos presentaban mayores toxicidades (58).

Posteriormente *Severe, P et al.* en un estudio realizado en Haití publicado en el año 2010, demostraron un mayor riesgo de muerte y de tuberculosis en pacientes que iniciaban el TAR por debajo de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> frente a aquellos que lo iniciaban en valores entre 200 y 350 cel/mm<sup>3</sup> (59).

En el año 2011, en el estudio HTPN 052, tras un seguimiento de 2 años, se demostró que los pacientes que iniciaban TAR de forma precoz (entre 350 y 500 cel/mm<sup>3</sup>) presentaban menos EAS y tuberculosis, así como el evento combinado ENOS/EAS/muerte frente aquellos que lo iniciaban por debajo de 200 cel/mm<sup>3</sup>. El número de ENOS fue muy bajo no pudiéndose establecer una relación clara. La edad se asoció de forma independiente con el desarrollo del evento combinado (201).

El estudio TEMPRANO llevado a cabo en Costa de Marfil aleatorizó a 2.056 pacientes naïve y con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 800 cel/mm<sup>3</sup> a recibir TAR de forma inmediata o a diferirlo hasta presentar criterios de tratamiento conforme a las recomendaciones de la OMS vigentes en cada momento. Se evaluó como objetivo primario la probabilidad de padecer el evento combinado: sida, cáncer no asociado al sida, enfermedad bacteriana invasiva o muerte, durante un seguimiento de 30 meses. Simultáneamente se estudió el impacto de prescribir o no isoniacida.

En el grupo de inicio de tratamiento inmediato se observó una disminución de eventos primarios del 44% (IC95%: 24 a 59%) frente al grupo de inicio diferido, que se mantenía al analizar únicamente los pacientes que habían entrado en el estudio con más de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>(202).

En el año del 2015 los resultados del ensayo clínico START, corroboraron los importantes beneficios del inicio precoz del TAR. En un seguimiento de 3 años, se observó un menor riesgo relativo tanto de desarrollo de EAS, como de ENOS y como del evento combinado

sida/ENOS y muerte en el grupo de inicio inmediato de TAR (linfocitos CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup>) frente a aquellos en los que se iniciaba de forma diferida (linfocitos CD4 < 350 cel/mm<sup>3</sup>) (61).

Así pues, también los ensayos clínicos que representan la máxima calidad de evidencia científica corroboran un peor pronóstico en aquellos pacientes que no acceden precozmente al tratamiento antirretroviral, entre los que se encuentran los PPT y PEA.

Podemos resumir que en nuestro estudio encontramos una mayor probabilidad tanto de eventos sida como ENOS en los PPT, así como una mayor mortalidad y un mayor riesgo de los eventos combinados analizados. Esto es congruente, con algún matiz, con la mayoría de los estudios que exploran estas consecuencias, si bien hay que destacar que las comparaciones son complejas, puesto que cada estudio define las variables resultado de forma distinta. Principalmente, en el caso de las ENOS existe gran variabilidad respecto a qué entidades se incluyen (algunos estudios sólo estudian un tipo de ENOS, otros sólo eventos graves cardiovasculares, hepáticos o tumores no asociados a sida, y otros evalúan un espectro más amplio, como nuestro estudio que incluye hasta 8 categorías, con algunas entidades de menor gravedad, o asociando patología ósea, psiquiátrica, diabetes o leishmaniosis no comúnmente estudiadas). Todo ello condiciona que los resultados en cuanto a los factores asociados difieran. En nuestro caso la PT fue un factor predictor claro de evento sida y de los eventos combinados que lo incluían (sida/muerte, sida/ENOS, y sida/ENOS/muerte), si bien no queda tan clara su relación con los eventos ENOS (encontramos relación con el evento ENOS/muerte pero no con la aparición sólo de ENOS), lo que en parte podría estar condicionado por nuestra definición de ENOS que incluye gran diversidad de patologías, siendo posible que no sobre todas ellas tenga el mismo grado de influencia la inmunosupresión e inmunoactivación atribuida a la infección por VIH.

Por otro lado, conforme a lo descrito en la literatura la edad se presenta como un claro factor predictor de la aparición de ENOS y también de todos aquellos eventos combinados que las incluyen, no encontrándose relación sin embargo con el desarrollo de EAS.

Resaltar que el único factor que se asoció fuertemente con la mortalidad en nuestro estudio (y a los eventos combinados ENOS/muerte y sida/ENOS/muerte) fue pertenecer al grupo de riesgo de pacientes UDVP, lo cual hemos visto que se observa en otros trabajos, y que refleja probablemente la complicada situación psicosocial de este colectivo de pacientes, y las dificultades que existen para lograr un buen seguimiento clínico y adherencia al tratamiento

antirretroviral en este grupo, a lo que se suma probablemente la presencia de otras comorbilidades.

En nuestro estudio también evaluamos la progresión clínica en los subgrupos de PEA y presentación en estadio sida.

En la PEA observamos, al igual que en el caso de la PT, una mayor probabilidad de presentar eventos sida, y eventos ENOS a lo largo del seguimiento, así como del evento combinado sida/ENOS, siendo la PEA un factor predictivo de sida/ENOS y ambos eventos en conjunto. Esto es congruente con varios de los estudios mencionados, que si bien no estudiaban el riesgo asociado a la PEA estrictamente, si observaban un mayor riesgo de sida y ENOS en los pacientes con menor nivel de linfocitos CD4 (192) (196)(67)(189)(190)(191).

No observamos, sin embargo, una mayor mortalidad en los pacientes que se diagnostican con PEA, ni siquiera tras aplicar la prueba de Breslow (aunque si se ven diferencias absolutas con un 2% de muertes en el grupo sin EA frente a un 4,6% en el grupo de EA) lo que difiere de otros estudios. No tenemos una clara explicación para ello, aunque podría deberse en parte a una falta de potencia estadística debido al menor tamaño muestral en este análisis. Por otro lado, es cierto que la mayor parte de las muertes en nuestro estudio se deben a ENOS y no a EAS (8 frente a 2), y si bien en la mayoría de los estudios se observa la relación entre la inmunosupresión y la aparición de ENOS, parece que esta relación no es tan consistente como en el caso de las EAS, estando influenciada por otros múltiples factores descritos (edad, comorbilidades...) lo que podría suponer que el valor de linfocitos CD4 por sí solo perdiera peso predictor.

En los análisis de supervivencia realizados en el subgrupo de pacientes que se presentaban al inicio del seguimiento en estadio sida no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad, desarrollo de ENOS o evento combinado sida/ENOS, estando al borde de la significación estadística en cuanto al desarrollo de estadio sida. Esto no se correlaciona completamente con lo descrito hasta ahora, donde vemos que en varios estudios el diagnóstico de sida al inicio es un factor predictor de muerte, nuevos eventos de EAS e incluso de desarrollo de ENOS (185)(63)(28)(192)(43)(69). Posiblemente, también en este caso nuestro estudio no tiene suficiente potencia estadística, dado el bajo número de pacientes en el subgrupo de sida, para obtener conclusiones.

## 5.2 Inmunoviológicas

Múltiples estudios indican que los pacientes más inmunodeprimidos al diagnóstico presentarán una peor recuperación inmunológica, a pesar incluso de un tratamiento antirretroviral eficaz, conllevando un mayor riesgo de progresión clínica según lo expuesto anteriormente. En la cohorte CASCADE, *Stirrup et al.* establecían que el valor de linfocitos CD4 al inicio del TAR es el predictor más robusto de la recuperación inmunológica al menos durante los 3 primeros años (203).

Además, en la cohorte griega AMACS se encontraba una relación inversa entre dicha recuperación y la carga viral acumulada previa al inicio del TAR (204).

Ambos factores (situación inmunológica deteriorada y mayor CV acumulada previa al TAR) los encontramos en los pacientes con diagnóstico tardío.

En nuestra cohorte observamos que la mediana hasta alcanzar la normalización inmunológica fue mucho mayor en los pacientes que presentaban peor situación inmunológica al iniciar el TAR (50,7 meses en aquellos que presentaban menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> frente a 10,8 meses para los que presentaban cifras entre 200-349 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> y 4,2 meses en los que presentaban más de 350 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>). A los 10 años de seguimiento hasta un 24% de los pacientes con linfocitos CD4 menor de 200 cel/mm<sup>3</sup> al iniciar el TAR, no había alcanzado la normalización inmunológica.

Esto es congruente con lo descrito en la literatura científica, en la que se observa una peor recuperación inmunológica en los PPT y PEA. Dado que en nuestro trabajo la recuperación inmunológica se estableció como un objetivo de estudio independiente será comentado con más detalle en el apartado 9 ("Recuperación inmunológica")

## 6. Tratamiento antirretroviral:

En nuestra cohorte el 88% de los pacientes recibió tratamiento antirretroviral. Estas cifras son elevadas y están algo por encima de la última actualización de CORIS en la que hasta el 85,1 % de los pacientes en seguimiento recibía TAR.

Las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral del inicio fueron variando a lo largo de los 10 años de seguimiento, en consonancia con las guías vigentes en cada momento y la disponibilidad de fármacos en el centro.

## 7. Durabilidad del tratamiento antirretroviral:

Tenemos mucha información sobre los tratamientos antirretrovirales disponibles basada en ensayos clínicos. Si bien, estos estudios son, junto con el meta-análisis una de las mejores fuentes de evidencia científica a la hora de conocer la eficacia y seguridad de un fármaco, dado que gracias a la aleatorización controlan el resto de factores que pudieran influir en los resultados, con frecuencia no son completamente extrapolables a la población atendida en vida real, puesto que se llevan a cabo sobre unos sujetos seleccionados, excluyendo algunos subgrupos de pacientes como pueden ser aquellos con comorbilidades, coinfecciones, adicciones, pacientes de mayor edad o mujeres embarazadas entre otros. Por otro lado, en ocasiones no permiten la comparación de múltiples regímenes terapéuticos entre sí, en parte porque muchos ensayos clínicos son financiados y realizados por la industria farmacéutica, limitando en ocasiones la posibilidad de estas comparaciones.

Además, dado que son estudios que requieren una gran inversión económica, en general el tiempo de seguimiento es relativamente corto en cuánto a que se están evaluando tratamientos que son para toda la vida, y pueden, por tanto, no detectarse efectos deletéreos que podrían aparecer a más largo plazo.

Los estudios de efectividad y durabilidad del tratamiento antirretroviral en cohortes pueden ofrecer una información complementaria, salvando alguna de estas limitaciones, que ayude a los médicos a tomar decisiones en la práctica clínica habitual. Permiten un seguimiento más prolongado, evalúan el efecto en todos los subgrupos de pacientes y además posibilitan la comparación de todas las pautas antirretrovirales utilizadas entre ellas. De algún modo se



acercan más a la “vida real”, aunque al tratarse de estudios observacionales están sujetos con mayor facilidad a la influencia de sesgos, y la interpretación de los resultados puede ser compleja.

En nuestra cohorte hemos evaluado la durabilidad de la primera pauta de tratamiento antirretroviral utilizada en un período de 10 años (2004-2014), con el fin de acercarnos a conocer la realidad de nuestros pacientes.

Es cierto, que la comparación con otros estudios es compleja por diversos motivos: por un lado el tiempo de seguimiento de los pacientes en cada estudio es diferente y por otro lado, tanto las recomendaciones del momento de inicio del TAR como las pautas utilizadas han ido variando a lo largo de los años. Esto hace que las características de los pacientes en el momento de iniciar el TAR y la distribución de los tratamientos sea diferente según el período del estudio. Además se añaden las diferencias intrínsecas a las características de cada población y la distinta disponibilidad de fármacos antirretrovirales en cada país, así como que los criterios para definir la durabilidad no son uniformes.

Por todo ello, nos parece relevante conocer lo que ocurre en concreto en los pacientes de nuestra área de atención sanitaria.

En nuestra cohorte observamos que hasta en un 55,8% de los pacientes que recibían terapia antirretroviral ésta se modificó durante el seguimiento con una mediana de tiempo hasta el cambio de 16,3 meses (RIC: 6,07-35,54). El principal motivo de cambio fue la simplificación (49,4% de los casos), seguido de la toxicidad (28,6%) y la decisión médica no especificada (15,9%), mientras que el fracaso del tratamiento sólo supuso un 5,7% de los cambios.

El porcentaje de pacientes que cambian es mayor y las medianas de tiempo hasta el cambio menores que en otros estudios revisados, lo que orientaría, teniendo en cuenta las limitaciones descritas, a que en nuestra cohorte existe una mayor tendencia al cambio de la primera pauta de TAR respecto a otras poblaciones.

En el estudio de *Eaton et al.* en la cohorte CNICS que incluía 5.373 pacientes provenientes de 8 centros de EE. UU. con un seguimiento de 7 años (2007-2014), se observó que hasta un 43% de los mismos cambió el TAR inicial y la mediana de cambio de la primera pauta fue de 48,6 meses. (205).

En otro reciente estudio en la cohorte TAHOD (cohorte multicéntrica en Asia), con un seguimiento de 10 años (2003-2013) en 16.962 pacientes se observó que el 25,5% de ellos

cambió su primera pauta de TAR, siendo la mediana de tiempo hasta el cambio de 31 meses (IC95% 25–36). Aunque en este caso se observa un porcentaje de cambio menor para un período de tiempo similar y una mediana mayor, hay que tener en cuenta que en este estudio sólo se consideraba como cambio a aquellos pacientes que pasaron a una segunda línea de tratamiento, no teniendo en cuenta los que interrumpían la primera pauta por otros motivos como el abandono (206).

*De La Torre-Lima et al.* evaluaron la durabilidad en los centros de la provincia de Málaga entre los años 2007 y 2010, incluyendo 600 pacientes, viéndose que a los dos años de seguimiento un 42% de ellos había cambiado el TAR con una mediana de seguimiento de 31 meses (RIC: 25-36) (207)

*Di Biagio et al.* describieron un porcentaje de cambio del 37,3% en una cohorte italiana entre los años 2004 y 2011 (208).

En otros trabajos, sin embargo las cifras de durabilidad se asemejan más a las nuestras. Así, en otro estudio anterior de *De la Torre et al.*, realizado en España entre los años 1997-2003, la mediana de seguimiento hasta el cambio fue de 17, 5 meses, aumentando hasta casi 24 meses al eliminar la simplificación como motivo de cambio (que suponía el 19% de los casos) (209). En consonancia, también en nuestra cohorte, al eliminar los cambios debidos a simplificación la mediana de tiempo hasta el cambio aumentaba hasta 22,07 meses (RIC 6,66-49,31).

En la cohorte ART-CC (Europa y EE. UU.), *Abgrall et al.* siguieron 21.801 pacientes entre 2002 y 2009, de los cuáles el 53% cambió o interrumpió el TAR (en el 40,3% de los casos debido a toxicidad y en el 17% a simplificación) con una mediana de seguimiento de 13 meses (210).

En la literatura científica se describe una tendencia decreciente de la durabilidad en los últimos años. Así, por ejemplo, en la cohorte CNICS, *Eaton et al* describían que la mediana disminuía de 56 meses en el período 2007-2009 a 44 meses en el período 2010-2012 y además el haber empezado el TAR a partir del año 2010 era un factor predictor de cambio. Esto se explica en parte por la aparición de un gran arsenal terapéutico en los últimos tiempos, con nuevos fármacos menos tóxicos y más opciones de coformulación en una o dos pastillas, lo que paradójicamente llevaría a la tendencia de un mayor cambio de TAR para optimizar la terapia y prevenir las toxicidades, sin que necesariamente sea reflejo de una peor eficacia, puesto que, como se observaba en este estudio y conforme a los datos de nuestra

cohorte, el porcentaje de cambios debido a fracaso terapéutico se ha reducido drásticamente (205).

Se observa una evolución temporal de los motivos de cambio de TAR. En los estudios más antiguos la toxicidad era una de las principales causas llegando a más del 40% en algunos casos (207) (211). El fallo virológico también era un factor relevante, que en algunos estudios como el realizado por el grupo VIHVR+ entre los años 1997y 2000 en España suponía hasta el 21,8% de los casos, reflejando la importancia de ambos motivos de cambio de TAR, la brecha existente entre la eficacia descrita en los ensayos clínicos y la efectividad observada en vida real (211). *De la Torre Lima et al*, describían que hasta un 49% de cambios eran debidos a toxicidad (28% gastrointestinal y 24% cutánea), un 12% a fallo virológico y ni siquiera contemplaban en su análisis la simplificación (posiblemente incluida en “otras causas” que suponía un 9% de los casos) (207).

En estudios posteriores, la toxicidad disminuye hasta suponer en torno al 20% de los cambios y la simplificación gana terreno. Aun así estos porcentajes de toxicidad son mucho mayores en vida real que en los ensayos clínicos, observándose en un meta-análisis (compuesto mayoritariamente por ensayos clínicos) que sólo el 4% de interrupciones de TAR eran debidas a efectos adversos en el año 2010(144).

Por otro lado, es llamativo y congruente con la mejora de la eficacia del TAR el descenso del fracaso virológico como causa de cambio, no llegando al 10% en la literatura más reciente (208)(210) (212).

A pesar de ello en los estudios revisados, la toxicidad, aunque en porcentajes menores, continúa siendo el principal motivo de cambio. En nuestra cohorte, sin embargo, lo es la simplificación. Esto también se observa en un estudio reciente de CoRIS que evaluaba el período 2014-2015, en el que el 40,5% cambiaban por simplificación, el 32% por toxicidad y sólo el 7,8% debido a fracaso virológico. Si bien el estudio no es completamente comparable al nuestro dado que el periodo explorado es posterior a la inclusión de los inhibidores de la integrasa como pauta preferente de inicio en las guías clínicas, incluyendo por tanto pautas de TAR que no están o se encuentran muy poco representadas en nuestro estudio, sí se observa una tendencia en cuanto a los motivos de cambio similar (213).

Aparte de los expuestos, algunos otros motivos más locales pueden justificar las altas tasas de simplificación en nuestro estudio. Por un lado, desde el punto de vista metodológico la

modificación de la pauta de TDF/FTC + EFV o TDF+3TC + EFV a la coformulación en pastilla única de TDF/FTC/EFV comercializada a partir del año 2007 en Europa, se ha considerado cambio en nuestro análisis, lo que condiciona probablemente que hasta el 63,1% de los cambios producidos en pacientes que reciben EFV como tercer fármaco y el 66,7% de los cambios en los pacientes que reciben TDF/FTC se deban a simplificación. De hecho, esto haría que nuestros resultados difieran de lo descrito en el estudio de *Jarrin et al.* en el que el principal motivo de cambio en las pautas con EFV (coformulado en pastilla única) era la toxicidad, principalmente neuropsiquiátrica (14,1% de los pacientes en tratamiento con EFV), siendo en nuestra cohorte la simplificación, mientras que sólo el 10,8% de los pacientes bajo EFV cambiarían por toxicidad (213). Por otro lado pueden existir factores propios de nuestro centro que hayan tenido su influencia a lo largo del tiempo en la modificación de las diferentes pautas. Por ejemplo, en nuestro estudio sólo el 5,8% de los pacientes recibe ABC/3TC como pareja de análogos de inicio, y de ellos en el 66,7% de los casos se cambia durante el seguimiento, siendo el principal motivo la simplificación y en segundo lugar la decisión médica no especificada. Esto podría en parte relacionarse con la falta de disponibilidad de la coformulación ABC/3TC en el centro a partir del año 2011, forzando al cambio a sus componentes por separado o a otras combinaciones, lo que quizás explicaría el alto porcentaje de simplificación que observamos en esta pauta (42,9%).

No obstante, con todo lo expuesto en nuestra cohorte observamos una baja durabilidad de la primera pauta de TAR respecto a los estudios previos, ligada a unos valores de simplificación elevados, acordes a las tendencias observadas en últimos tiempos, mientras que los porcentajes de cambios debidos a toxicidad y fallo virológico son congruentes con los estudios más recientes.

Así pues, aunque se observe en la literatura científica actual una disminución de la durabilidad de los tratamientos, es posible que la interpretación que debamos hacer de ello sea diferente a la que se realizaba con anterioridad. No representaría por tanto un escenario negativo, puesto que no estaría causada por un fracaso (en sentido amplio) de la terapia inicial, sino que reflejaría un esfuerzo por optimizar el tratamiento antirretroviral al máximo e individualizarlo, en consonancia con la actual tendencia de modelo de atención clínica que propugna la medicina centrada en el individuo, adelantándonos en lo posible a las futuras toxicidades y facilitando así un tratamiento sencillo y eficaz que interfiera lo menos posible en la calidad de vida de nuestros pacientes (205).

Esto es posible en gran parte gracias al sustancial avance terapéutico en los últimos años, con fármacos que presentan unas tasas de eficacia altísimas (más del 80% en los ensayos clínicos) y con una tolerabilidad excelente (144), o que hace que, asumiendo una gran probabilidad de eficacia virológica e inmunológica, el clínico pueda tener en cuenta otros muchos factores (sencillez de la pauta, interacciones, tolerancia, coste-eficacia) a la hora de iniciar, cambiar o mantener una pauta de TAR.

En cuanto a la durabilidad de los diferentes tratamientos antirretrovirales en nuestro estudio no observamos diferencias significativas ni al analizar por pautas preferentes, por tercer fármaco o por familia del tercer fármaco utilizado, considerando los cambios por cualquier motivo.

Sin embargo, en un intento de aproximación más precisa al conocimiento sobre la efectividad y tolerabilidad de los tratamientos utilizados en nuestra cohorte se realizó también el análisis excluyendo la simplificación (influenciada como hemos visto por factores muy diversos). En este caso se observó como la probabilidad de cambio en los tres tipos de análisis realizados fue menor en las pautas que incluían efavirenz frente a aquellas con inhibidores de la proteasa, fundamentalmente frente a lopinavir/ritonavir. Esto es congruente con los estudios previos a la era de los inhibidores de la integrasa. Así en el estudio de *Martín et al.* se observó que la mediana de duración de los ITINN (84,4% de los cuales eran EFV) era significativamente mayor frente a los regímenes basados en IP (78,7% de los cuales eran LPV/r) (212). También en España, el estudio de *De la Torre et al* mostraba mayor durabilidad con las pautas basadas en ITINN o 3 ITIAN frente a aquellas con IPs (209). El estudio de *Abgrall et al.* de la cohorte ART-CC mostraba que las pautas basadas en lopinavir/ritonavir comparadas con aquellas de efavirenz tenían un mayor riesgo de cambio a otra familia de fármacos (210). *Biagio et al*, observaron también que la probabilidad de cambio de TAR era mayor en las pautas con LPV/r frente a EFV, pero a su vez de ambos frente a ATV/r. En este estudio, se observaba una mayor durabilidad de las pautas administradas una vez al día (QD), frente a dos veces al día (BID), refiriendo que esto podría contribuir a las diferencias encontradas entre lopinavir/ritonavir (BID) y atazanavir/ritonavir y efavirenz (QD), facilitando la posología y por tanto adherencia a estos últimos fármacos (208). En nuestro estudio el uso de atazanavir es anecdótico y no tiene peso en los análisis de durabilidad realizados.

Estudios más recientes, que ya incluyen fármacos inhibidores de la integrasa, muestran resultados algo contradictorios. Así, por un lado en un primer estudio de *Eaton et al* que incluía 546 pacientes entre 2007 y 2012, siendo las pautas mayoritarias TDF/FTC/EFV (51%) y TDF/FTC + RAL (14%) y TDF/FTC + DRV/r (11%) se observa una menor durabilidad de las pautas con EFV frente a las pautas con RAL e incluso con DRV/r, lo que los autores atribuyen a la entrada de nuevos fármacos al mercado, que favorecería la tendencia observada de un aumento de la prescripción en pacientes naïve de II y IPs, y posiblemente también un cambio en las prescripciones de los pacientes bajo tratamiento condicionando el mayor cambio en los ITINN (214).

Sin embargo, otro estudio más reciente, también de *Eaton et al* pero con un tamaño muestral mucho mayor (5.373 pacientes), realizado entre los años 2007-2014, en el que las pautas más utilizadas fueron TDF/FTC/EFV (40%) y a partir del 2012 TDF/FTC/EVG/Cobi (11%), mostraba que la durabilidad era menor en las pautas basadas en IPs frente a los II, pero no en aquellas pautas basadas en ITINN. De hecho las medianas hasta la interrupción del TAR en la familia de ITINN fueron las mayores (61 meses), frente a la familia II (44 meses) y la familia de IPs (32 meses) ( $p < 0,001$ ). Sin embargo al comparar por pautas (no por familias), TDF/FTC/EFV sí tenía mayor probabilidad de interrupción frente a la pauta de referencia (TDF/FTC/EVG/cobi) (205).

En los últimos años las guías clínicas han cambiado radicalmente, posicionando a los II como fármacos preferentes, y el efavirenz, que lo ha sido durante mucho tiempo ha quedado como alternativa. Esto se refleja en parte, en el reciente estudio de CORIS de *Jarrín et al.* entre los años 2014-2015, donde el régimen más prescrito fue TDF/FTC/RPV (24,2%), seguido de TDF/FTC/EVG/c (22,8%), ABC/3TC/DTG (17,4%), TDF/FTC + DRV/r o DRV/c (12,1%) y el TDF/FTC/EFV sólo supuso el 8,8% de los nuevos tratamientos. En este caso se observó que la pauta TDF/FTC/EFV tenía una mayor probabilidad de cambio frente a la de referencia (ABC/3TC/DTG) a las 24 semanas de seguimiento. (si bien hay que tener en cuenta que la mayoría de las pautas basadas en EFV fueron prescritas en población inmigrante lo que quizás pudiera influir en la durabilidad) de hecho en el análisis multivariante ajustado por diferentes factores las diferencias no fueron claramente significativas. (HRa: 2,18 (0,98 – 4,82,  $p = 0,05$ ). También en este estudio, otras pautas basadas en II tenían menor durabilidad (TDF/FTC+RAL, TDF/FTC + DTG y TDF/FTC + DRV/r o DRV/c) frente a ABC/3TC/DTG, fundamentalmente debido a cambios por simplificación (213).

Como hemos visto, hasta la era de los inhibidores de la integrasa, las pautas basadas en efavirenz han demostrado en múltiples estudios en vida real ser una de las que mayor durabilidad presentan, acorde por tanto a la eficacia demostrada frente a otros fármacos en los ensayos clínicos. Esto también puede deberse en parte a que el efavirenz lleva comercializado desde hace más de 20 años, encontrándose durante mucho tiempo dentro de las pautas preferentes de inicio y estableciéndose como fármaco de referencia con los que se han comparado otros antirretrovirales. Además, fue la primera coformulación en pastilla única con posología una vez al día disponible en Europa desde el año 2007, y permaneciendo durante mucho tiempo como la única opción posible de administrar una triple terapia en un solo comprimido, lo que podría haber favorecido su durabilidad, de modo que incluso algunos efectos adversos leves no condicionaran el cambio de pauta, priorizando la simplicidad y la comodidad del tratamiento (205).

En nuestro estudio también confirmamos la gran durabilidad de las pautas basadas en efavirenz en el análisis que excluye la simplificación, no así en el análisis que incluye todos los motivos de cambio de tratamiento, en el que no observamos diferencias entre las pautas estudiadas. Esto puede deberse a que el haber considerado el cambio a la coformulación en pastilla única como simplificación, haya penalizado a las pautas basadas en efavirenz.

El único inhibidor de la integrasa que se incluyó en nuestro análisis de durabilidad fue el raltegravir, dado que el uso del resto de II era anecdótico y en el contexto de ensayos clínicos. No observamos una mayor durabilidad de las pautas con raltegravir frente al efavirenz. Esto es congruente con lo descrito recientemente en CORIS donde las pautas con raltegravir estarían penalizadas por una mayor simplificación (213), aunque discordante con los hallazgos de *Eaton et al.* donde el raltegravir presentaba mayor durabilidad que el efavirenz (214). Otro factor que perjudicaría la durabilidad del raltegravir, sería que, como se ha descrito en un reciente estudio, es un fármaco que se prescribe con más frecuencia en pacientes con comorbilidad basal (215). De hecho en nuestra cohorte, el 63% de los pacientes que recibieron raltegravir presentaban alguna comorbilidad.

Aunque en los ensayos clínicos ha quedado demostrada la superioridad de los inhibidores de la integrasa y en los estudios de cohortes más recientes, parece observarse una mayor durabilidad de esta familia, como hemos visto el escenario es complejo y cambiante, y probablemente lo sea más en los próximos años, con el incremento de las posibilidades



terapéuticas disponibles, requiriéndose más estudios para conocer la durabilidad en vida real de estos nuevos fármacos.

Además de las pautas de tratamiento, existen otros factores que pueden influir en la durabilidad de este. En nuestro estudio observamos cómo ser mujer y ser presentador tardío fueron factores predictores independientes de interrupción o cambio del TAR por cualquier motivo. No lo fueron sin embargo ni la edad, ni la región de origen, ni el grupo de riesgo, ni el nivel de estudios ni las diferentes pautas de tratamiento incluidas en el análisis.

Ser mujer también es un factor de riesgo independiente para la interrupción o cambio del TAR al excluir la simplificación como motivo, aunque en este caso la PT no supone un aumento de riesgo. De forma congruente al análisis de supervivencia observamos que las pautas basadas en IPs o en lopinavir/ritonavir suponen un mayor riesgo de cambio (excluyendo la simplificación).

En muchos estudios el sexo femenino supone un factor predictivo de cambio de la primera pauta de TAR. Esto puede estar relacionado con que las mujeres iniciarían el TAR durante la gestación cambiándose la pauta posteriormente o incluso interrumpiéndola por decisión propia, y otras podrían requerir un cambio de TAR durante el seguimiento en caso de presentar un embarazo (205)(214). También puede influir que en las mujeres se prescriban fármacos con menor durabilidad, así en un reciente estudio que analizaba los motivos de prescripción de la pauta de inicio, se observaba que el efavirenz se prescribía menos en mujeres (en parte podría deberse a la teratogenicidad que se le atribuyó en su momento). (215). Sin embargo otros estudios encuentran una mayor discontinuidad del tratamiento antirretroviral en mujeres debido a toxicidad, postulando la posibilidad de que esto sea debido a diferencias en la farmacocinética de los medicamentos empleados o incluso a factores psicosociales no evaluados (216).

Aunque en ningún estudio de los revisados hasta el momento se ha evaluado la PT y la PEA como factor predictor de cambio, en algunos estudios se observa como el valor de linfocitos basal por debajo de  $200 \text{ cel/mm}^3$  serían un factor predictor de menor durabilidad (205).

En varios estudios pertenecer al grupo de riesgo de UDVP supone una mayor probabilidad de interrupción o cambio de tratamiento. Esto se debería en parte a una mayor comorbilidad, menor adherencia y peor seguimiento clínico, influenciado posiblemente por factores



psicosociales (205)(210)(216). En nuestro estudio no encontramos estas diferencias, si bien pueda deberse a la baja proporción de pacientes UDVP.

Por último en otros trabajos se observa como ya hemos comentado, que la durabilidad es menor en las pautas que presentan mayor número de comprimidos y en aquellas que los fármacos se administran 2 veces al día. En nuestro estudio no hemos evaluado esta variable, pero pudiese verse reflejada en la menor durabilidad que se observa en los tratamientos basados en lopinavir/ritonavir, siendo, de las pautas estudiadas la que más número de comprimidos y de tomas supone (207).

En conclusión, observamos que en nuestra cohorte, la durabilidad de la primera pauta de TAR es baja comparada con otras cohortes similares. Si bien los porcentajes de cambios debido a toxicidad o fallo virológico son consonantes con los estudios más recientes, se observa una mayor proporción de cambios por simplificación. Al excluir la simplificación como motivo de cambio, observamos que las pautas que más durabilidad presentan son las basadas en efavirenz acorde a lo descrito en la literatura científica previa a la introducción de los fármacos inhibidores de la integrasa como pautas preferentes.

Tabla 110. Principales estudios sobre durabilidad de las pautas de tratamiento antirretroviral

Estudio	Periodo de tiempo	Número de pacientes	Lugar	Mediana hasta el cambio de TAR (meses)	Porcentaje de pacientes que cambian	Motivos de cambio	Regímenes Principales utilizados	Factores asociados a menor durabilidad	Durabilidad según pautas	Observaciones
<b>Jarrin I. Antiviral Therapy (2019) (213)</b>	2014-2015	12.239	CoRIS (España)	NA	15,3% (seguimiento o 24 semanas).	Simplificación (40,5%) Toxicidad (32%) Fracaso virológico (7,8%)	EVP (24.2%) EVG/c (22.8%) ABC/3TC/DTG (17.4%) TDF/FTC+DRV/r (12%) TDF/FTC/EFV (8.8%) TDF/FTC+RAL (7.7%) TDF/FTC+DTG (7%).	NA	ABC/3TC/DTG > TDF/FTC+DTG TDF/FTC+RAL TDF/FTC+DRV TDF/FTC/EFV	TDF/FTC/EFV más prescrito en inmigrantes. Fue el único q se cambió más por toxicidad.
<b>Eaton et al AIDS (2018) (205)</b>	2007-2014	5.373	Cohorte CNICS (EE. UU.)	48,6	43%	Fallo virológico (55%) Resto no explorados	EFV (40%) EVG/c (11%) ATV/r (12%)	Mujer UDVP Raza negra CD4 <200/mm <sup>3</sup> < 30 años	II>IP II=ITINN EVG/c>EFV	La mediana hasta el cambio disminuye: 56 m (2007-2009) 44 m (2010-2012)
<b>Eaton et al. Open Forum Infectious Diseases (2016) (214)</b>	2007-2012	546	University of Alabama Birmigham (EEUU)	39,5	NA	Pérdida de seguimiento (36%) Toxicidad (33%) Fallo virológico (11,3%)	EFV (51%) RAL (14%)	Mujer Depresión Seguro publico Sin seguro 2-3 comp. vs 1 NN vs II y IPs 2010-2012 vs 2007-2009 HTS vs HSH	II>ITINN= IP	La mediana hasta el cambio disminuye: 47,2 m < 2010 33,6 m (2010-2012).

<b>Torre Lima J et al. HIV Clinical Trials (2014) (209)</b>	2007-2010	600	España	31	28% (seguimiento o 48 semanas)	Toxicidad (20,5%) Pérdida de seguimiento (8,3%) Fallo virológico (5,3%)	EFV (54%) NVP (10%) LPV/r (16%) ATV/r (8%) FSP/r (7%) DRV/r (2%)	NA	ITINN> IP	NA
<b>Abgrall et al. AIDS (2013) (210)</b>	2002-2009	28.801	Cohorte ART-CC (Europa y EE. UU.)	13	Total: 53% Cambio (40,5%) Interrupción (10,8%) Muerte (2%)	Toxicidad (40,3%) Simplificación (17%) Fallo virológico (7,9%) Decisión paciente (13,8%) Decisión médica (12,5%) Embarazo (3,8%) Ensayo clínico (4,7%)	LPV/r (37%) EFV (35%)	UDVP CD4 > 350/mm <sup>3</sup> HTS vs HSH Menor edad	EFV> IPs	El ATV/r se cambia menos a otra familia de fármacos respecto al EFV.
<b>Di Biagio et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2012) (208)</b>	2004-2011	1.654	Cohorte ARCA (Italia)	NA	37,3% (seguimiento o 88 meses)	Toxicidad (27.2 %) Simplificación (15.7%) Fracaso (6,3%)	LPV/R (41.9%) EFV (38.6%) ATV/R (19.4%)	NA	ATV/r>EFV> LPV/r	NA
<b>Martín et al. Farmacia hospitalaria (2010) (212)</b>	2003-2008	441	Hospital Clinic de Barcelona (España)	12,8	NA	Toxicidad (27,2%) Sin cambio (23,1%) Ensayo clínico (11,1%) Simplificación (9,1%) Abandono (7,3%) Pérdida (6,3%) Fracaso (5,9%) Embarazo (4,3%) Interacción (2,7%) Exitus (1,4%)	ITINN (61%) (el 84,4% EFV) IP (30%) (el 78,7% LPV/r)	NA	ITINN >IPs	NA

<b>Robison et al.</b> <b>AIDS Research</b> <b>and Human</b> <b>Retroviruses</b> <b>(2008)</b> <b>(216)</b>	1995-2004	738	University of Alabama Birmingham (EEUU)	NA	55% (seguimiento o 48 semanas)	Toxicidad (45%) Fallo virológico (17%) Pérdida de seguimiento (9%) Otras (29%)	ITINN (43%) IP (54,4%)	UDVP Sin seguro/ seguro público vs seguro privado	ITINN> IP (sólo en univariante)	Ser mujer supuso un factor de riesgo para el cambio por toxicidad no gastrointestinal
<b>De la Torre et al</b> <b>Enfermedades</b> <b>Infecciosas y</b> <b>Microbiología</b> <b>Clinica</b> <b>(2008)</b> <b>(209)</b>	1997-2003	603	Cohorte multicéntrica Málaga (España)	17,5	78,4%	Toxicidad (25%) Simplificación (19%) Fracaso virológico (15%). Interrupción estructurada (5%) Abandono (6%)	EFV (26%) NPV (15%) IND (26%) NFV (14%) SQV (6%) LPV (7%) RTV (1%)	N de comp. >5 VHC positivo	ITINN > ITIAN > IP	La mediana aumenta a 24 m sin considerar la simplificación
<b>Pulido F et al</b> <b>Medicina clínica</b> <b>(2002)</b> <b>(211)</b>	1997-2000	401	Grupo de estudio VIHVR+ Multicéntr. (España)	18,6	65%	Fracaso virológico (21,8%) Falta respuesta Inmunológica (6,8%) Toxicidad (46,2%) Abandono (20,1%) Simplificación (21,8%)	NA	NA	NA	NA
<b>Häggblom, A et al.</b> <b>Plos One</b> <b>(2017)</b> <b>(217)</b>	2009-2014	4.724 (2.537 naive)  (2.991 no naive)	NA	NA	24% (48 semanas) Naive=no Naive	NA	<u>En naïve:</u> EFV (42%) RPV (6%) LPV/r (11%) ATV/r (15%) RAL (6%) DRV/r (19%)	<u>En naïve:</u> SIDA "Backbone" diferente a TDF/FTC o ABC/3TC HSH vs HTS Inicio >2011 vs 2009-2010	<u>En naïve:</u> RPV > EFV=DRV/ATV >RAL/LPV/r <u>En No-naïve:</u> RPV > DRV/r >ATV/r/ETV/ RAL/LPV/EFV	<u>Factores de riesgo en no- naïve (= naïve) y:</u> 4ª línea de TAR Mujer Origen no asiático CD4 < 200/mm3 CV > 50 cop/ml



## 8. Efectividad del tratamiento antirretroviral:

Para evaluar la efectividad el tratamiento antirretroviral en nuestra cohorte se realizaron dos tipos de análisis. Por un lado se evaluó el fracaso virológico puro (que incluía también los cambios de tratamiento por toxicidad, decisión médica no especificada u otras causas con CV > 50 cop/ml) y por otro lado se evaluó también el fracaso terapéutico que incluía además del fracaso virológico, los cambios de tratamiento debidos a cualquier motivo, las pérdidas de seguimiento y la muerte. No se incluyeron los pacientes que recibían dolutegravir (por ser escasos y en el contexto de ensayos clínicos), ni aquellos que recibían rilpivirina (puesto que sólo está indicada en pacientes con CV por debajo de 100.000 cop/ml)

La probabilidad de fracaso terapéutico fue del 32% a los 12 meses de seguimiento y del 43% a los 24 meses de seguimiento, frente a la probabilidad de fracaso virológico que supuso el 25% y el 30% respectivamente.

Estas cifras son mayores que las observadas en los ensayos clínicos recientes, donde se alcanza una eficacia terapéutica por encima del 80% (144). Si bien esto es esperable, dado que en los ensayos clínicos la población incluida está muy seleccionada (excluyendo generalmente a pacientes con inmunosupresión severa, enfermedades asociadas a sida y otras comorbilidades, así como personas de mayor edad), se comparan pautas terapéuticas potentes y de baja toxicidad (frente a la diversidad de tratamientos que presenta nuestra cohorte a lo largo de 10 años de seguimiento) y el control clínico y de laboratorio que se realiza en los pacientes suele ser muy exhaustivo, lográndose unas cifras de eficacia virológica en condiciones ideales. Mientras que los estudios de vida real el seguimiento clínico depende de la práctica clínica habitual y las características de los pacientes pueden diferir de forma importante de aquellos incluidos en los estudios de intervención.

En un meta-análisis que incluía tanto ensayos clínicos como estudios observacionales prospectivos (85% vs 15% respectivamente) publicados entre 2008 y 2012, se observaron porcentajes globales de eficacia virológica a los 12 meses en torno al 66% que disminuían al 60% a los 2 años y al 52% a los 3 años, cifras bastante congruentes con nuestros resultados. (144)

En nuestro estudio se compararon las diferentes pautas de tratamiento antirretroviral en cuanto a su efectividad en ambos supuestos.

Así observamos que las pautas basadas en efavirenz lograron una mayor efectividad terapéutica y virológica frente a las pautas basadas en lopinavir/ritonavir. Al evaluar las diferencias por familias farmacológicas, también observamos que las pautas basadas en ITINN son más efectivas que aquellas basadas en IPs.

En un reciente estudio de cohorte retrospectiva realizado por *Varriano et al*, en el que se incluyen más de 700 pacientes, con un seguimiento entre 2006 y 2016, se observa como en el análisis de supervivencia, el tiempo hasta alcanzar el fracaso virológico es menor en los pacientes que reciben IPs, seguido de aquellos que reciben ITINN frente a los que reciben II ( $p < 0,001$ ). Sin embargo en este estudio, cuando se realizan comparaciones dos a dos, no se observan diferencias significativas en cuánto el tiempo hasta el fallo virológico entre los ITINN y los II, sí encontrándose mayor eficacia virológica de los ITINN frente a los IPs y de los II frente a los IPs. En el análisis multivariante realizado observan un menor riesgo de fracaso virológico tanto en los ITINN [HRa 0,64; (IC95% 0,47-0,87)] como en los II [HRa 0,27; (IC95% 0,18-0,41)] frente a los IPs (218).

Otros estudios, como el meta-análisis referido, al analizar las pautas de tratamiento utilizadas, describen una mayor eficacia global de las pautas basadas en II, sin encontrar diferencias al comparar las pautas basadas en IPs o en ITINN.

Un reciente meta-análisis de ensayos clínicos demuestra como las pautas basadas en dolutegravir y raltegravir son más eficaces que aquellas basadas en efavirenz, mientras que lopinavir/ritonavir es menos eficaz (219). En otro estudio en vida real en una cohorte de Brasil entre el 2014 y el 2017, se confirma que las pautas con dolutegravir tienen una mayor efectividad a los 12 meses de tratamiento frente al efavirenz, sin embargo las pautas basadas en lopinavir/ritonavir y atazanavir no muestran dicha superioridad (este estudio no incluye otros inhibidores de la integrasa) (220).

Así pues, los inhibidores de la integrasa han demostrado su superioridad en cuanto eficacia tanto en ensayos clínicos como en algunos estudios en vida real sobre el efavirenz, hasta el punto de que esto ha condicionado que en las últimas actualizaciones de las guías clínicas de la OMS el tratamiento preferente sea basado en dolutegravir y el efavirenz quede como alternativa. Por otro lado, el efavirenz parece superior en algunos casos, o al menos no inferior en cuanto a eficacia y efectividad virológica sobre los inhibidores de la proteasa. Claramente se muestra superior frente a lopinavir/ritonavir, lo que es congruente con los ensayos clínicos que se llevaron a cabo comparando ambas pautas. Sin embargo no

disponemos de ensayos clínicos que comparen directamente efavirenz con darunavir/ritonavir o cobiscitat, uno de los IPs más utilizado actualmente, y en los metaanálisis recientes no se observan claras diferencias entre ambos fármacos en cuanto a eficacia, por lo que este aspecto es incierto.

Los resultados de nuestro estudio son por tanto congruentes con la evidencia científica actual, en el sentido de que observamos una superioridad en cuanto a eficacia terapéutica y virológica del efavirenz frente al lopinavir/ritonavir, lo que debido a que este es el IP más utilizado en nuestra cohorte, condiciona también una superioridad respecto a las pautas con ITINN frente a las pautas con IPs.

Respecto a las diferencias en cuanto a la eficacia terapéutica, esto puede estar condicionado en parte, por una mayor toxicidad de las pautas con lopinavir/ritonavir y una mayor complejidad de esta. Respecto a las diferencias encontradas en cuanto a la eficacia virológica, podrían existir factores diferenciales en las características basales de los pacientes que estén condicionando una peor respuesta. Dado que esta pauta presenta alta barrera genética y no requiere esperar a disponer del estudio de resistencias, es posible que se estuviese prescribiendo con más frecuencia a un subgrupo de pacientes diferente, susceptibles de ser mal adherentes “a priori”, o que requirieran por factores inmunológicos o clínicos iniciar el tratamiento antirretroviral precozmente. Aunque muchos de estos factores se han intentado controlar en el análisis multivariante ajustado, no es posible conocer todos los criterios que llevan al clínico a prescribir uno u otro tratamiento.

Por otro lado, llama la atención en nuestros resultados que las pautas con raltegravir no muestren una mejor eficacia virológica ni terapéutica frente al efavirenz y los IPs. Esto puede tener varias causas, por un lado los pacientes que reciben este fármaco son pocos y el tiempo de seguimiento es menor, puesto que la comercialización es posterior. Por otro lado y probablemente más significativo, se deba a que durante el período de nuestro estudio, el raltegravir no se encontraba incluido dentro de las pautas preferentes hasta las guías del 2010, momento en el cuál presenta restricciones económicas importantes. No es un fármaco, por tanto que en ese momento se prescriba a todos los pacientes naïve pese haber demostrado su superioridad en eficacia. De hecho, de los 27 pacientes que reciben raltegravir en nuestro análisis, sólo en 2 se prescribe raltegravir sin que presenten ninguna comorbilidad o motivo especial de inicio, en otros 6 se prescribe dentro de ensayo clínico (3 de los cuáles tenían menos de 200 linfocitos CD4 al inicio), en 1 caso por primo-infección con cargas virales



muy elevadas y en el resto se indica, bien por resistencias basales a efavirenz (en 1 caso) bien por comorbilidades importantes. Probablemente esto explica que los resultados en efectividad del raltegravir en nuestra cohorte durante el período de nuestro estudio no sean similares a lo descrito en los ensayos clínicos y otras cohortes.

Nuestro estudio recoge, por tanto, la efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes naïve de un largo período de seguimiento en la era previa a la hegemonía de los fármacos inhibidores de la integrasa, sería interesante, para conocer el papel actual de los inhibidores de la integrasa en nuestra cohorte obtener datos tras el posicionamiento de estos fármacos como pautas de elección.

Por otro lado en nuestro estudio observamos que la edad mayor de 40 años y ser mujer suponen un factor de riesgo para el fracaso terapéutico, mientras que la PT y ser mujer son factor de riesgo de fracaso virológico.

No observamos en la literatura revisada que el sexo se asocie con una peor eficacia virológica, aunque sí el ser mujer se relacionaba con una menor durabilidad de los tratamientos, sobre todo por cambios debidos a toxicidad como ya se comentó previamente, lo que podría influir en la eficacia terapéutica. Por otro lado es posible que los tratamientos prescritos en mujeres sean diferentes a los varones en nuestra cohorte. Para entender estos resultados se realizó a posteriori un análisis de los tratamientos recibidos estratificado por sexos. [datos no mostrados]. Se observó que en las mujeres era más frecuente la prescripción de IPs (tanto lopinavir/ritonavir como darunavir/ritonavir), probablemente en relación con la gestación o la posibilidad de la misma, así como también eran más frecuentes los cambios por decisión médica no especificada, en los regímenes basados en ITINN, en este caso suponemos que para evitar el efavirenz en caso de deseo gestacional, puesto que en dicho momento se le atribuía un mayor riesgo de teratogenicidad del tubo neural, posteriormente no confirmada. Esto explicaría el mayor fracaso terapéutico observado en las mujeres, y probablemente también el fracaso virológico, debido a la prescripción de pautas que como hemos visto presentan menor efectividad virológica.

La edad sí que se ha asociado en algunos estudios con una menor efectividad virológica, aunque en el sentido inverso a nuestros resultados. Los pacientes de mayor edad, a pesar de estar expuestos a más comorbilidades y potenciales efectos secundarios, presentan en general una mejor adherencia al tratamiento y al seguimiento clínico, observándose unas mejores tasas de éxito virológico (221)(222)(223).

Por último en nuestro estudio la PT es un factor de riesgo para el fracaso virológico, esto es congruente con otros estudios en el que el valor de CD4 se ha relacionado con la efectividad virológica(223) y acorde a la peor evolución descrita en los pacientes con PT.

## 9. Recuperación inmunológica:

El tratamiento antirretroviral ha demostrado ampliamente disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes con infección por VIH, lográndose el control virológico con mínima toxicidad y favoreciendo la recuperación inmunológica, sin embargo, esta recuperación no es completamente bien conocida. La mayor parte se produce tras los primeros meses de tratamiento, pero no se conoce claramente el ritmo de este aumento ni el máximo alcanzable tras años bajo terapia (204). Además, hay pacientes en los que esta recuperación es incompleta (224).

Inicialmente en los primeros 3-6 meses tras la instauración del TAR hay un incremento relativamente rápido de los linfocitos T CD4 en sangre periférica a expensas fundamentalmente de una redistribución de las células desde los ganglios linfáticos, que supondrá el 50-75% del incremento global en el primer año. En una segunda fase, se produce un incremento moderado pero más lento, que según los diferentes estudios puede mantenerse entre 2 y 5 años, alcanzando posteriormente una estabilización (225)(204).

En nuestra cohorte hemos evaluado la respuesta de los pacientes que inician terapia antirretroviral en función de los linfocitos CD4 basales, observándose claras diferencias en la recuperación inmunológica entre los diferentes estratos estudiados.

Así, el 82% de los pacientes que iniciaron el TAR con más de 350 linfocitos CD4/ mm<sup>3</sup> alcanzaron cifras por encima de 500 cel/mm<sup>3</sup> tras el primer año de seguimiento, frente al 52% de los pacientes que habían comenzado con linfocitos CD4 entre 200 y 350 cel/mm<sup>3</sup> y solamente el 6% de los que presentaban menos de 200 cel/mm<sup>3</sup> al inicio. (p< 0,001). A más largo plazo, la proporción de pacientes que alcanzan la normalización inmunológica va aumentando, hasta ser más del 90% para los pacientes que empiezan el TAR con más de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> a los 6 años de seguimiento. Esto refleja cifras de recuperación inmunológica mejores que las descritas en otros estudios, si bien la comparación con otros trabajos es compleja, por la heterogeneidad existente entre los mismos, las diferencias en el diseño y las características propias de cada población. En la cohorte Johns Hopkins en

Baltimore, sólo el 42% de los pacientes que iniciaban el TAR con menos de  $< 200 \text{ CD4/mm}^3$  alcanzaban la normalización inmunológica frente al 63% en nuestro estudio a los 6 años de seguimiento. (66). Más recientemente en un estudio llevado a cabo en la cohorte griega AMACS que incluía 3.405 pacientes, se observaba como el 51,7% y el 74,9% de los pacientes que iniciaban TAR con cifras de linfocitos CD4 menores de  $200 \text{ cel/mm}^3$  y entre 200 y  $350 \text{ cel/mm}^3$  respectivamente, alcanzaban cifras de linfocitos por encima de  $600 \text{ cel/mm}^3$  a los 7 años de seguimiento. (204) En nuestra cohorte las cifras son algo mejores, puesto que a los 7 años de seguimiento hasta el 66% de los pacientes que iniciaron el TAR con linfocitos  $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$  y el 88% de los que lo iniciaron con cifras entre 200-350  $\text{cel/mm}^3$  alcanzaban valores por encima de 500 linfocitos  $\text{CD4/mm}^3$ .

La cohorte italiana MASTER estudió los pobres respondedores, definidos como aquellos pacientes con linfocitos CD4 menores de  $200 \text{ cel/mm}^3$  al inicio del TAR que no lograban alcanzar cifras por encima de  $200 \text{ cel/mm}^3$  tras 12 meses bajo tratamiento antirretroviral y supresión virológica. Tras un año de tratamiento el 26% de los pacientes no habían alcanzado la respuesta inmunológica definida, frente al 34% de los pacientes en nuestra cohorte. Estas diferencias podrían explicarse en parte porque en nuestro análisis no se consideró el control virológico como criterio necesario, incluyéndose por tanto también a los pacientes con mal cumplimiento y fracaso terapéutico (192). A los 4 años de seguimiento solamente el 4% de los pacientes eran no respondedores en nuestro trabajo.

En la cohorte holandesa ATHENAS se diferenciaron 4 grupos (pacientes con  $< 200$ , 200-350, 350-500 y  $> 500$  linfocitos  $\text{CD4/mm}^3$  al inicio del seguimiento), observándose también una mayor recuperación inmunológica cuánto mayor fuesen las cifras de linfocitos basales. (67)

Así pues, respecto a los factores predictores de la respuesta inmunológica sabemos que la cifra de linfocitos basales es uno de los principales determinantes, al menos durante los 3 primeros años bajo terapia (203)(66)(67)(204)(226).

Otro parámetro común que se observa en gran parte de los estudios es que una CV elevada inicial se asocia a una mejor recuperación inmunológica, no habiéndose dilucidado completamente las causas de esta correlación (203)(66)(67)(204)(226). Se postula que valores altos de carga viral se relacionarían con un secuestro de linfocitos CD4 en los ganglios linfáticos, de modo que al iniciar el TAR el incremento de linfocitos circulantes por redistribución sería mayor. (203). También podría influir que en pacientes con carga virales altas la inmunodepresión se relacionara casi exclusivamente con la replicación viral, y por

tanto el tratamiento antirretroviral y el control virológico asociado tuviesen un impacto mayor que en aquellos pacientes que pese a tener cargas virales bajas también tienen inmunodepresión importante, en donde otros factores asociados como la inmunoactivación o factores intrínsecos al huésped tuvieran más peso. Esto se hace muy patente en la primo-infección, donde generalmente encontramos cargas virales muy elevadas, y en ocasiones valores de linfocitos CD4 bajos, pero que se recuperan aceptablemente tras las primeras etapas de la infección, incluso sin tratamiento al alcanzar la fase de estabilización.

*Pantazis et al.* evaluaron en la cohorte AMACS el papel de la carga viral acumulada previa al inicio del TAR, observándose que a menores valores de esta, mejor era la recuperación inmunológica (204). Esto iría en consonancia con lo observado en la cohorte CASCADE por *Stirrup et al.*, donde la cercanía del inicio del TAR a la fecha estimada de seroconversión constituía un factor de mejor recuperación inmunológica (203).

La mayor edad es otro factor que se ha relacionado con una peor recuperación inmunológica en la literatura científica. (203)(66)(67)(204)(226). En parte puede explicarse por la involución fisiológica del timo, al que se le atribuye una función primordial en la recuperación de linfocitos y que va perdiendo funcionalidad a partir de la pubertad. (226)

La adicción a drogas por vía parenteral así como la presencia de infección por VHC también se han relacionado en algunos estudios como factores predictores de mala respuesta inmunológica (67)(226)(204)(192)(66)(196). *Lapadula et al.* también encontraron que iniciar el TAR en un período de tiempo más reciente se relacionaba con mejor recuperación inmunológica (192).

Los factores predictores de respuesta inmunológica no se evaluaron en nuestra cohorte, sin embargo sí se trató de explorar la relación de las pautas de tratamiento antirretroviral utilizadas con dicha recuperación. En este aspecto, únicamente en el subgrupo de pacientes con menos de 500 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> al comenzar el TAR se observó que la pauta TDF/FTC/EFV se asociaba con una mayor probabilidad de alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup>) frente a las pautas con TDF/FTC +LPV/r, no observándose diferencias en el resto de los estratos inmunológicos estudiados ni en los análisis por 3er fármaco utilizado o por familia del 3er fármaco. También en la cohorte MASTER se veía una peor recuperación inmunológica en los pacientes que recibían IP (aunque incluían IP no potenciados) frente a los que recibían ITINN, sin embargo estos hallazgos no se confirmaban en el análisis multivariante (192). Otros trabajos como los

realizados en la cohorte ATHENA o en la cohorte Suiza diseñado específicamente para ello no encontraron diferencias en la respuesta inmunológica respecto a la pauta de TAR utilizada.(67) (227). Publicaciones más recientes que incluyen inhibidores de la integrasa como TAR de inicio reflejan una mejor recuperación inmunológica en los pacientes que inician estos tratamientos, aunque según los autores la magnitud del efecto es baja y está sujeta a sesgos, por lo que las conclusiones son inciertas. Así en la cohorte CASCADE, *Stirrup et al.* observaron una mejor recuperación inmunológica en las pautas con II frente a ITINN. (203) En la cohorte AMACS también se objetivó mejor recuperación inmunológica de los pacientes que recibían II frente a los IPp y de los IPp frente a los ITINN en los 3 primeros meses para igualarse posteriormente(204). En nuestro estudio el número de pacientes que recibe II es bajo y como ya hemos comentado la mayoría presentan algún motivo clínico para ello, esto puede explicar por tanto que no encontremos diferencias favorables respecto a la recuperación inmunológica en este subgrupo.

En nuestro estudio nos hemos centrado en el valor de linfocitos CD4 como marcador de la recuperación inmunológica, sin embargo la situación inmunológica e inflamatoria de los pacientes es más compleja y difícil de medir, existiendo otros factores que pueden condicionar pronósticos diferentes frente a un mismo nivel de linfocitos CD4 en el seguimiento a largo plazo. En la búsqueda de otros marcadores que nos faciliten reconocer a los pacientes con mayor riesgo de comorbilidades y mortalidad, el cociente CD4/CD8 se posiciona como un posible candidato, habiéndose observado en diferentes estudios su capacidad predictiva independiente de ENOS, EAS y mortalidad(228)(229)(230).

Como conclusión, en nuestros pacientes la recuperación inmunológica fue similar o incluso más favorable que la descrita en la literatura científica, sin estar claramente influenciada por la pauta de TAR utilizada y determinada en gran parte como ya es conocido, por la cifra basal de linfocitos CD4, lo que de nuevo pone de manifiesto las consecuencias que se derivan de un diagnóstico tardío.

## 10. Limitaciones y fortalezas

Al considerar las conclusiones derivadas de nuestro estudio debemos tener en cuenta las limitaciones que presenta e interpretarlas bajo dicho prisma. Muchas de ellas ya se han comentado durante la discusión, pero resaltaremos las más relevantes.

En primer lugar, al tratarse de un estudio observacional, comparte las limitaciones de este tipo de estudios, siendo una de las principales la ausencia de aleatorización entre los grupos que se comparan de forma que, aunque se ha procurado en el análisis ajustar por las variables que consideramos que pudiesen afectar al resultado final, no todas ellas se han podido incluir en el modelo multivariante o se han recogido en la base de datos, pudiendo, por tanto, existir algunos factores no fácilmente medibles, que estén influyendo sobre los resultados y que no conozcamos. Así pues, como hemos explicado en la discusión, en cuanto a los factores predictivos de PT y PEA, existen factores psicosociales que son complicados de medir, y que en nuestro estudio no se reflejan. Como medida indirecta del nivel socioeconómico hemos recogido el nivel de estudios, sin embargo, esta variable nos faltaba en el 32% de los pacientes, motivo por el cuál para los objetivos principales se realizó un análisis de sensibilidad retirando dicha variable del modelo estadístico sin encontrar diferencias relevantes. A excepción de la situación inmunoviológica, no se han recogido otras variables analíticas, ni tampoco algunas variables clínicas como el consumo de tóxicos, que probablemente podrían estar ejerciendo una influencia a la hora de evaluar las consecuencias de la PT y PEA y establecer los factores pronósticos de la aparición de EAS y ENOS. No obstante, a pesar de estas limitaciones en cuanto al análisis de la PT y PEA, nuestro estudio tiene un diseño similar a otros estudios revisados en la literatura científica y obtiene resultados coherentes. En este sentido, es una fortaleza el haber utilizado los criterios consensuados desde 2011 para las definiciones de PT y PEA de modo que los resultados puedan ser con más facilidad comparables a los trabajos realizados en otros países. No ocurre así sin embargo para la definición de ENOS, que presenta gran variabilidad en los estudios revisados, lo que dificulta enormemente la interpretación de los datos. En nuestro estudio nos hemos regido por las definiciones que utiliza CoRIS, sin embargo destaca una tasa de ENOS más elevada respecto a dicha cohorte y a otras referidas, que pudiera deberse en parte a factores socioeconómicos específicos de nuestra población que no hemos podido medir.

Con todo ello, a pesar de que nuestro estudio se basa en una recogida prospectiva de los datos aportando calidad al mismo, el diseño es posterior al inicio de la cohorte, lo que hace que haya variables que podrían ser de interés de las que no disponemos, o nos falten algunos valores que no se recogieron en su momento, aumentando la posibilidad de sesgos.

Por otro lado en cuanto a la parte de tratamiento podemos encontrar diversos sesgos. Por un lado la durabilidad del tratamiento se puede ver influida por algunas variables no incluidas en el modelo. Existe un porcentaje de pacientes en el que el motivo del cambio de TAR es desconocido o decisión médica no especificada (hasta el 15,9%), no pudiendo extraer por tanto conclusiones a este respecto. La definición de lo que se considera cambio de TAR, puede haber supuesto también una limitación en algunos sentidos: cualquier pauta que cambiara a otra se ha considerado cambio aunque se tratase de los mismos principios activos, en este sentido el cambio de, por ejemplo, TDF/FTC+ EFV a pastilla única TDF/FTC/EFV se contabilizó, pudiendo por tanto haber penalizado a los resultados de durabilidad o eficacia terapéutica del EFV respecto a otros tratamientos, y dado que el estudio engloba el periodo de tiempo en el que TDF/FTC/EFV se comercializó y favoreció la simplificación del TAR a muchos pacientes, esto podría explicar las altas tasas de simplificación que observamos en nuestra cohorte respecto a otros estudios.

En nuestro trabajo, no hemos podido medir ni la posología de las pautas estudiadas, ni el número de comprimidos que conlleva su toma, ni la adherencia a las mismas, factores que pueden influir tanto en la durabilidad como en la efectividad terapéutica, virológica e inmunológica. Sin embargo, según lo revisado hasta la fecha, es el primer estudio en evaluar el papel de la PT (utilizando la definición consensuada) en la durabilidad del TAR y en la efectividad virológica.

Cabe destacar otros aspectos enriquecedores en cuanto al diseño del estudio de la respuesta al tratamiento antirretroviral. Por un lado el seguimiento a largo plazo de nuestros pacientes (10 años) aporta una riqueza añadida para evaluar los tratamientos, contrastando con la mayoría de los estudios y los ensayos clínicos en los que los resultados son a corto plazo. Por otro lado, este tipo de estudios observacionales permiten comparar múltiples pautas de TAR entre sí que no se comparan en los ensayos clínicos, así como evaluar el impacto en poblaciones diferentes a las tradicionalmente incluidas en dichos estudios. Se trata por tanto de un acercamiento a la “vida real”, de modo que los resultados pueden complementar la evidencia obtenida por otros medios.



En este sentido, el estudio de la población de nuestra área sanitaria en concreto, que como hemos comentado presenta características intrínsecas y diferenciales a otros sectores de incluso la propia Comunidad de Madrid, es un valor añadido para poder abordar de forma precisa y dirigida los problemas reales en nuestra población, y poder conocer mejor la respuesta a los tratamientos realizados en los últimos años, adaptándonos por tanto de una forma más específica y personalizada a las necesidades clínicas de nuestros pacientes.

Sin embargo, nuestro estudio presenta importantes limitaciones al encuadrarse en un ámbito tan dinámico como son las indicaciones de tratamiento antirretroviral de inicio.

En primer lugar, durante el periodo del estudio las guías clínicas de TAR de inicio han cambiado numerosas veces, de modo que las indicaciones de iniciar el tratamiento con una u otra pauta son diferentes a lo largo del tiempo y varían según las características de los pacientes, lo que puede haber supuesto sesgos al evaluar nuestros resultados. Una opción para poder haber controlado este sesgo hubiese sido ajustar los análisis por periodo de inicio de TAR al igual que se ha llevado a cabo en algunos otros estudios semejantes, pero esto no se realizó, y es algo que, por tanto, podríamos plantear revisar en análisis posteriores.

En segundo lugar, es importante considerar que desde que finalizó nuestro estudio las recomendaciones de tratamiento antirretroviral de inicio han dado un giro de 180º grados, desbancando al efavirenz como “gold standard”, para dar paso a la hegemonía de los inhibidores de la integrasa, fármacos que sin embargo están infrarrepresentados en nuestro trabajo (por el periodo de tiempo abarcado) y cuando aparecen es en otro contexto clínico (no como fármaco de primera elección).

Por tanto, aunque algunas de las conclusiones extraídas podrían considerarse “a priori” poco aplicables a la práctica clínica habitual, no obstante aportan información valiosa sobre pautas que se han utilizado desde hace años y que aún reciben un porcentaje no desdeñable de nuestros pacientes. Pautas que por otro lado existen actualmente como medicamentos genéricos, lo que cobra importancia en el contexto de crisis global que vivimos en la actualidad, y que por otro lado, siguen muy vigentes en países subdesarrollados. Por todo ello, consideramos que los datos aportados, a pesar de las múltiples limitaciones expuestas, pueden ofrecer cierta perspectiva y ayudar a la toma de decisiones clínicas, así como contribuir a la elaboración de prioridades y estrategias para el abordaje de la lucha contra la pandemia de VIH en nuestro medio concreto y en el alcance de los objetivos fijados por la OMS (90-90-90), ayudando a identificar los problemas activos y principales y contribuyendo



a establecer medidas que los afronten, como podría ser reforzar las estrategias de diagnóstico precoz.

## CONCLUSIONES:

1. La prevalencia de presentación tardía, enfermedad avanzada y de sida son elevadas en nuestra cohorte.
2. Los factores de riesgo de presentación tardía y enfermedad avanzada de la infección por VIH en nuestra cohorte son: la edad y la adquisición por vía heterosexual con prácticas de riesgo. Ser varón y el origen extranjero aparecen como factores de riesgo sólo en el caso de presentación tardía. Los factores predictores de un diagnóstico de sida como forma de presentación de la infección VIH son la edad (mayor de 30 años) y el nivel de estudios (secundarios frente a estudios superiores).
3. Los pacientes con presentación tardía tienen una probabilidad significativamente mayor respecto a los no presentadores tardíos de padecer alguna EAS, o algún evento compuesto de EAS/ENOS, EAS/muerte, ENOS/muerte y EAS/ENOS/muerte durante el seguimiento. Los pacientes con enfermedad avanzada frente a aquellos que no la tenían en el momento del diagnóstico desarrollan con más frecuencia alguna EAS, ENOS y evento combinado EAS/ENOS a lo largo del seguimiento. No se observan diferencias en la evolución de los pacientes con presentación en estadio sida frente a los que no la tenían, aunque no podemos descartar que existan.
4. La supervivencia de los pacientes presentadores tardíos es menor respecto a los pacientes no presentadores tardíos. No se observan diferencias en cuanto a la supervivencia en los pacientes con presentación avanzada y presentación en estadio sida frente a aquellos que no lo son.
5. La presentación tardía es un factor de riesgo independiente de aparición de EAS y de los eventos compuestos de EAS/ENOS, EAS/muerte, ENOS/muerte y EAS/ENOS/Muerte. No es, sin embargo, un factor de riesgo independiente de muerte ni de ENOS. No se obtuvieron resultados concluyentes en cuanto al impacto de la enfermedad avanzada y la presentación en estadio sida en la aparición de eventos EAS, ENOS y muerte. La edad es el único factor de riesgo asociado de forma independiente para el desarrollo de ENOS, siendo también factor predictivo de todos los eventos combinados que incluían ENOS. La transmisión de la infección por uso de drogas intravenosas fue el único factor predictor de forma independiente de mortalidad.
6. Los pacientes con presentación tardía y enfermedad avanzada iniciaron con mayor frecuencia el tratamiento antirretroviral que aquellos que no lo eran. En estos pacientes

se utilizaron con más frecuencia las pautas que incluían lopinavir/ritonavir y raltegravir, y con menos frecuencia aquellas que incluían rilpivirina (en el grupo de presentadores tardíos) y efavirenz (en el grupo de enfermedad avanzada) frente a los pacientes no presentadores tardíos y sin enfermedad avanzada. Los cambios o interrupciones (por cualquier motivo) de la primera pauta del tratamiento antirretroviral fueron más frecuentes en los presentadores tardíos y pacientes con enfermedad avanzada, incluso cuando se excluían los cambios por simplificación. La presentación tardía fue un factor predictivo independiente de interrupción o cambio del tratamiento, así como el sexo femenino, sin embargo, no lo fue cuando se excluyó del análisis la simplificación como causa de cambio del TAR. No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de cambio de TAR de inicio por cualquier motivo según las pautas preferentes utilizadas o agrupadas por familias del 3º fármaco utilizado. Sin embargo, al excluir la simplificación como motivo de cambio, las pautas con efavirenz mostraron claramente una mayor durabilidad respecto al resto de pautas más utilizadas, siendo las diferencias fundamentalmente observadas respecto a las pautas con lopinavir/ritonavir.

7. La presentación tardía se asoció de forma independiente a un mayor riesgo de fracaso virológico, pero no a un mayor riesgo de fracaso terapéutico. La edad (mayor de 40 años), el sexo femenino, y el uso de inhibidores de la proteasa y concretamente de lopinavir/ritonavir frente a las pautas basadas en efavirenz se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de fracaso virológico y terapéutico.
8. El tiempo hasta alcanzar la respuesta inmunológica (linfocitos CD4 >500) en los pacientes que iniciaban el tratamiento antirretroviral fue mayor en los pacientes que tenían mayor deterioro inmunológico en la entrada en la cohorte. La probabilidad de alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4 > 500 cel/mm<sup>3</sup>) a los 4 años fue significativamente peor en los pacientes con linfocitos CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>. Los pacientes con linfocitos CD4 <500 cel/mm<sup>3</sup> al inicio del TAR que recibieron la combinación TDF/FTC+LPV/r presentaron una menor probabilidad de alcanzar la normalización inmunológica (linfocitos CD4 >500 cel/mm<sup>3</sup>) frente a la pauta de TDF/FTC+EFV.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, et al. Severe Acquired Immunodeficiency in Male Homosexuals, Manifested by Chronic Perianal Ulcerative Herpes Simplex Lesions. N Engl J Med 1981 Dec 10;305(24):1439–44. doi/abs/10.1056/NEJM198112103052403
2. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, Nugeyre M, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome(AIDS).Science.1983,May20;220(4599):868–71. doi/10.1126/science.6189183
3. Hoffmann C and Rockstroh J, editor. HIV 2015/2016 [Internet]. Medizin Fokus Verlag; 2015. Disponible en: [www.hivbook.com](http://www.hivbook.com)
4. UNAIDS FACT SHEET. Global HIV Statistics. End AIDS epidemic. 2020;1–3.[internet] Consultado en 7/2020. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
5. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/424).pag.49–78 [internet].Consultado 6/2019. Disponible en: [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_DataBooklet.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_DataBooklet.pdf).
6. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS data 2020. Geneva, Switzerland; [internet]. Consultado en 6/2020. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2020\\_aids-data-book\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf)
7. UNAIDS DATA 2019 [internet] Consultado en 1/2020. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>
8. European Centre for Disease Prevention and Control WRO for E. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. 2018.
9. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2018.[internet]Disponible en: [https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH\\_SIDA\\_2018\\_21112018.pdf](https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf)
10. Unidad de vigilancia de VIH y comportamientos de riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018. Sist Inf Sobre Nuevos Diagnósticos VIH Regist Nac Casos Sida

- Plan Nac sobre el Sida [Internet]. 2019. Diponible en : [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2019\\_21112019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf)
11. Centro Nacional de Epidemiología/ Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública- Plan Nacional sobre el Sida. Mortalidad por VIH y sida en España, año 2016. Evolución 1981-2016. [internet] 2016; Consultado en Enero/2018 Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadVIH2016\\_def.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadVIH2016_def.pdf)
  12. Ministerio de Sanidad de España. Mortalidad por VIH y SIDA en España. Evolución 1981-2018. Área Vigil VIH y Conduct riesgo [Internet]. 2020; Consultado en julio 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Mortalidad\\_por\\_VIH2018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Mortalidad_por_VIH2018.pdf)
  13. Carlos Cevallos, José Verdejo, Elizabeth Guimarey.. Informe epidemiológico de vigilancia VIH/SIDA. Servicio de Epidemiología. Subdirección General de epidemiología y Dirección General de salud pública. Abril 2019.[internet]. Disponible en: . [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe\\_vih2017.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe_vih2017.pdf)
  14. Onusida. Estrategia ONUSIDA 2016-2021. Acción acelerada para acabar con el sida. Programa Conjunto de las Naciones Unidad sobre el VIH/SIDA. 2016. [internet]. Consultado en Junio 2019. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS-strategy-2016-2021\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS-strategy-2016-2021_es.pdf)
  15. ONUSIDA. Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida [Internet]. 2016. Consultado en junio 2019. DIsponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90\\_90\\_90\\_es.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf)
  16. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Regional factsheets 2017 HIV and AIDS Estimates Adults and children living with Regional factsheets. 2017;1-2. [internet]. Consultado en junio 2018. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf)

17. Brown AE, Hayes R, Noori T, Azad Y, Amato-Gauci AJ, Pharris A, et al. HIV in Europe and Central Asia: progress in 2018 towards meeting the UNAIDS 90-90-90 targets. *Eurosurveillance*. 2018;23(48):1–7.
18. Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Estimación del Continuo de Atención del VIH en España, 2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III / Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. 2019; [internet] Consultado en junio 2019. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/ESTIMACION\\_DEL\\_CONTINUO\\_DE\\_ATENCION\\_DEL\\_VIH\\_EN\\_ESPANA.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPANA.pdf)
19. Diaz A, Sobrino P, Amo J, Moreno S, Diez M, Hospitalaria E. La Cascada del Tratamiento en España: Primeras Estimaciones. VI Congr Nac GeSIDA. Malaga 2014.
20. Maccarthy S, Bangsberg D, Fink G, Reich M, Gruskin S. Late presentation to HIV/AIDS testing, treatment or continued care: Clarifying the use of CD4 evaluation in the consensus definition. *HIV Med*. 2014;15(3):130–4.
21. Waters L, Sabin CA. Late HIV presentation: epidemiology, clinical implications and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2011;9(10):877–89. doi: 10.1586/eri.11.106.
22. M. Kozac, A. Zinski, C. Leeper, J.H. Willig, M.J. Mugavero. Late diagnosis, delayed presentation and late presentation in HIV: Proposed definitions, methodological considerations and health implications. *Antivir Ther*. 2013;18(1):17–23. doi: 10.3851/IMP2534
23. Mukolo A, Villegas R, Aliyu M, Wallston KA. Predictors of late presentation for HIV diagnosis: A literature review and suggested way forward. *AIDS Behav*. 2013;17(1):5–30.
24. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med*. 2011 Jan;12(1):61–4. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x
25. Sasse A, Florence E, Pharris A, De Wit S, Lacor P, Van Beckhoven D, et al. Late presentation to HIV testing is overestimated when based on the consensus definition. *HIV Med*. 2015;17(3):231–4.
26. Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, Monforte AD, Brännström J, Bonnet F, et al. Late presentation for HIV care across Europe: Update from the collaboration of observational HIV epidemiological research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Eurosurveillance*. 2015;20(47).

27. Wilton J, Light L, Gardner S, Rachlis B, Conway T, Cooper C, et al. Late diagnosis, delayed presentation and late presentation among persons enrolled in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada (1999–2013). *HIV Med.* 2019;20(2):110–20.
28. Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, Vicianá P, Bernardino JI, Blanco JR, et al. Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *J Infect.* 2016;72(5):587–96.
29. Xia Q, Kobrak P, Wiewel EW, Torian L V. The high proportion of late HIV diagnoses in the USA is likely to stay: findings from a mathematical model. *AIDS Care* 2015 Feb 22;27(2):206–12. doi: 10.1080/09540121.2014.958430
30. Jiang H, Yin J, Fan Y, Liu J, Zhang Z, Liu L, et al. Gender difference in advanced HIV disease and late presentation according to European consensus definitions. *Sci Rep.* 2015;5(September):1–10. doi: 10.1038/srep14543
31. Hachfeld A, Ledergerber B, Darling K, Weber R, Calmy A, Battegay M, et al. Reasons for late presentation to HIV care in Switzerland. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(1):1–8.
32. Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink H, Voss L, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med.* 2012;13(3):172–81.
33. De Olalla P, Mazardo C, Sambeat MA, Ocaña I, Knobel H, Humet V, et al. Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona (Spain) during the period 2001-2009. *AIDS Res Ther.* 2011;8(1):22.
34. Gesesew HA, Ward P, Woldemichael K, Mwanri L. Late presentation for HIV care in Southwest Ethiopia in 2003-2015: Prevalence, trend, outcomes and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):1–11.
35. Wilson K d'Almeida, Dray-Spira R, Aubriere C, Hamelin C, Spire B, Lert F. Frequency and correlates of late presentation for HIV infection in France: older adults are a risk group - results from the ANRS-VESPA2 Study, France. *AIDS Care.* 2014;26 Suppl 1:S83-93.
36. Zangerle R, Touloumi G, Warszawski J, Meyer L, Dabis F, Krause MM, et al. Delayed HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy: Inequalities by educational level, COHERE in EuroCoord. *Aids.* 2014;28(15):2297–306.
37. Mukolo A, Villegas R, Aliyu M, Wallston KA. Predictors of late presentation for HIV diagnosis: A literature review and suggested way forward. *AIDS Behav.* 2013;17(1):5–30.
38. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A d'Arminio, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in Europe:

- Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001510.
39. Alvarez-Del Arco D, Fakoya I, Thomadakis C, Pantazis N, Touloumi G, Gennotte AF, et al. High levels of postmigration HIV acquisition within nine European countries. *AIDS.* 2017; 2017 Sep 10;31(14):1979-1988. doi: 10.1097/QAD.0000000000001571
  40. Castilla J, Sobrino P, de la Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002 Sep;16(14):1945-51.
  41. Diaz A, del Romero J, Rodriguez C, Alastrue I, Belda J, Bru F, et al. Effects of region of birth, educational level and age on late presentation among men who have sex with men newly diagnosed with HIV in a network of STI/HIV counselling and testing clinics in Spain. *Eurosurveillance [Internet].* 2015 Apr 9;20(14):21088.
  42. Agaba PA, Meloni ST, Sule HM, Agbaji OO, Ekeh PN, Job GC, et al. Patients who present late to HIV care and associated risk factors in Nigeria. *HIV Med.* 2014;15(7):396-405.
  43. Guardigni VP in HLP, Morieri ML, Segala D, Sighinolfi L. Disease Progression in HIV Late Presenters: the Role of HIV Clinical Indicator Diseases Prior to HIV Diagnosis. *Curr HIV Res* 2016;14(4):346-53.
  44. Moreira AL, Fronteira I, Augusto GF, Martins MRO. Unmatched case-control study on late presentation of HIV infection in Santiago, Cape Verde (2004-2011). *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(3):1-10.
  45. Wojcik-Cichy K, Jablonowska O, Piekarska A, Jablonowska E. The high incidence of late presenters for HIV/AIDS infection in the Lodz province, Poland in the years 2009-2016: we are still far from the UNAIDS 90% target. *AIDS Care.* 2018 Dec;30(12):1538-41.
  46. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr [Internet].* 2015;71(3):263-71. A
  47. Delpierre C, Lauwers-Cances V, Pugliese P, Poizot-Martin I, Billaud E, Duvivier C, et al. Characteristics trends, mortality and morbidity in persons newly diagnosed HIV positive during the last decade: The profile of new HIV diagnosed people. *Eur J Public Health.* 2008;18(3):345-7.
  48. Carrizosa CM, Blumberg EJ, Hovell MF, Martinez-Donate AP, Garcia-Gonzalez G, Lozada R, et al. Determinants and Prevalence of Late HIV Testing in Tijuana, Mexico. *AIDS Patient Care STDS.* 2010;24(5):333-40.



49. Bonjour MA, Montagne M, Zambrano M, Molina G, Lippuner C, Wadskier FG, et al. Determinants of late disease-stage presentation at diagnosis of HIV infection in Venezuela: A case-case comparison. *AIDS Res Ther.* 2008;5:1–12.
50. van Opstal SEM, van der Zwan JS, Wagener MN, Been SK, Miedema HS, Roelofs PDDM, et al. Late Presentation of HIV Infection in the Netherlands: Reasons for Late Diagnoses and Impact on Vocational Functioning. *AIDS Behav.* 2018;22(8):2593–603. doi: 10.1007/s10461-018-2082-9
51. Fuster-Ruizdeapodaca MJ, Laguia A, Molero F, Toledo J, Arrillaga A, Jaen A. Psychosocial determinants of HIV testing across stages of change in Spanish population: A cross-sectional national survey. *BMC Public Health.* 2017;17(1):1–12.
52. Gesesew HA, Tesfay Gebremedhin A, Demissie TD, Kerie MW, Sudhakar M, Mwanri L. Significant association between perceived HIV related stigma and late presentation for HIV/AIDS care in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet].* 2017;12(3):e0173928.
53. Lazarus J, Hoekstra M, Raben D, Delpech V, Coenen T, Lundgren J. The case for indicator condition-guided HIV screening. *HIV Med.* 2013;14(7):445–8.
54. Lin YD, Garner SE, Lau JSY, Korman TM, Woolley IJ. Prevalence of HIV indicator conditions in late presenting patients with HIV: a missed opportunity for diagnosis? *QJM.* 2019 Jan;112(1):17–21.
55. Tominski D, Katchanov J, Driesch D, Daley MB, Liedtke A, Schneider A, et al. The late-presenting HIV-infected patient 30 years after the introduction of HIV testing: spectrum of opportunistic diseases and missed opportunities for early diagnosis. *HIV Med.* 2017;18(2):125–32.
56. Lord E, Stockdale A, Malek R, Rae C, Sperle I, Raben D, et al. Evaluation of HIV testing recommendations in specialty guidelines for the management of HIV indicator conditions. *HIV Med.* 2016;18(4):300–4.
57. Scognamiglio P, Chiaradia G, De Carli G, Giuliani M, Mastroianni CM, Aviani Barbacci S, et al. The potential impact of routine testing of individuals with HIV indicator diseases in order to prevent late HIV diagnosis. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1.
58. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2283–96.

59. Severe P, Jean Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363(3):257–65. doi: 10.1056/NEJMoa0910370
60. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493–505. doi:10.1056/NEJMoa1105243
61. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 27;373(9):795–807. doi/abs/10.1056/NEJMoa1506816
62. Chkhartishvili N, Chokoshvili O, Bolokadze N, Tsintsadze M, Sharvadze L, Gabunia P, et al. Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186835.
63. Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, Salvador F De, Launay O, et al. Impact of Late Presentation on the Risk of Death Among HIV-Infected People in France (2003–2009). *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Oct;64(2):197–203.
64. Raffetti E, Postorino MC, Castelli F, Casari S, Castelnovo F, Maggiolo F, et al. The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: Results from the Italian MASTER Cohort. *BMC Public Health*. 2016; Aug 25;16(1):878. doi: 10.1186/s12889-016-3477-z
65. Luma HN, Jua P, Donfack OT, Kamdem F, Ngouadjeu E, Mbatchou HB, et al. Late presentation to HIV/AIDS care at the Douala general hospital, Cameroon: Its associated factors, and consequences. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–9.
66. Moore RD, Keruly JC. CD4+ Cell Count 6 Years after Commencement of Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons with Sustained Virologic Suppression. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;44(3):441–6.
67. van Lelyveld SFL, Gras L, Kesselring A, Zhang S, De Wolf F, Wensing AMJ, et al. Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. *AIDS*. 2012 Feb 20;26(4):465–74.
68. Achhra AC, Petoumenos K, Law MG. Relationship between CD4 cell count and serious long-term complications among HIV-positive individuals. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2014;9(1):63–71.

69. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: Role of antiretroviral therapy. *Aids*. 2013;27(2):181–9.
70. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q. Antiretroviral prophylaxis: a defining moment for HIV prevention. *Lancet*. 2011; Dec 17;378(9809):e23-5. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61136-7
71. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(2):171–81.
72. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;6736(19).
73. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(8):e438–47.
74. UNAIDS. Undetectable = Untransmittable: Public Health and HIV Viral Load Suppression. *Unaids2018*;[July]. Consultado en junio/2029. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/undetectable-untransmittable\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/undetectable-untransmittable_en.pdf)
75. Pharris A, Quinten C, Noori T, Amato-Gauci AJ, van Sighem A, ECDC HIV/AIDS Surveillance and Dublin Declaration Monitoring Networks. Estimating HIV incidence and number of undiagnosed individuals living with HIV in the European Union/European Economic Area, 2015. *Eurosurveillance* 2016;21(48):30417.
76. Li Z, Purcell DW, Sansom SL, Hayes D, Hall HI. Vital Signs: HIV Transmission Along the Continuum of Care — United States, 2016 . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(11):267–72.
77. Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, Hall HI, Rose CE, Viall AH, et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):588–96. A
78. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4<20 cells/ $\mu$ L) with HIV infection. *HIV Med*. 2004;5(2):93–8.

79. Grabmeier-Pfistershammer K, Rieger A, Schröck T, Schlag M. Economic burden of late presentation in HIV disease in Austria: A comparison of the initial costs imposed by advanced HIV disease vs. non-late presentation. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(13-14):402-7.
80. Halperin J, Katz M, Pathmanathan I, Myers L, Van Sickels N, Seal PS, et al. Early HIV Diagnosis Leads to Significantly Decreased Costs in the First 2 Years of HIV Care in an Urban Charity Hospital in New Orleans. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2017 Nov 27;16(6):527-30.
81. Martínez M. Presentadores tardíos de la infección por VIH en España: consecuencias médicas e impacto económico. [Tesis doctoral] Universidad Complutense. Madrid. 2012. Disponible en: <https://www.educacion.es/teseo/mostrarRef.do?ref=344187>
82. Wilson JM, Jungner YG. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1968 Oct;65(4):281-393. PMID: 4234760
83. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, Janssen RS, Taylor AW, Lyss SB, Clark JE; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep.* 2006 Sep 22;55(RR-14):1-17; quiz CE1-4. PMID: 16988643
84. Directrices unificadas sobre servicios de pruebas del VIH 2015. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/es/>
85. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. 2011;[internet]. Consultado en 11/2018. Disponible en: <http://www.eurotest.org/Projects-Collaborations/Indicator-Condition-Guided-HIV-Testing-HIDES/Guidance-HIV-Indicator-Conditions>
86. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Plan Nacional sobre Sida, Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario, 2014. [Internet]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/GuiaRecomendacionesDiagnosticoPrecozVIH.pdf>
87. Haukoos JS. The Impact of Nontargeted HIV Screening in Emergency Departments and the Ongoing Need for Targeted Strategies. *Arch Intern Med.* 2012 Jan 9;172(1):20-2. doi: 10.1001/archinternmed.2011.538

88. Rodríguez -Ortíz de Salazar B. Implementación de la oferta rutinaria de la prueba de VIH en Atención Primaria: Estudio VIHAP [Consulta septiembre de 2016]. Rev Multidiscip del Sida [Internet]. 4. Nº 8. M:7-19. Disponible en: <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/editorial-monografico-2016/>
89. Domínguez-Berjón MF, Pichiule-Castañeda M, García-Riolobos MC, Esteban-Vasallo MD, Arenas-González SM, Morán-Arribas M, et al. A feasibility study for 3 strategies promoting HIV testing in primary health care in Madrid, Spain (ESTVIH project). J Eval Clin Pract. 2017;23(6):1408-14.
90. JMartínez Sanz J, Loza E, Muriel A, et al. Influencia de los Conocimientos y las Barreras para Realizar el Cribado de la Infección por VIH en las Tasas de Cribado y de nuevos diagnósticos de VIH. Estudios DRIVE03 y FOCO. J. In: IX Congreso Nacional GESIDA Vigo 28/Nov-1/Dic. 2017. p. P-083.
91. Martínez Sanz J, Allona F, Herrero M et al. Formación en VIH en un Área Básica de Salud: ¿podemos mejorar la situación previa? In: X Congreso GESIDA Madrid 6-9 nov. 2018. p. p-181.
92. Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, Karpati AM, Myers JE, Tsoi BW, Begier EM . Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. Aids [Internet]. 2007;21(12):1617-24. doi:10.1097/QAD.0b013e32823f91ff
93. Eliás MJP, Gómez-Ayerbe C, Eliás PP, Muriel A, Santiago AD De, Martinez-Colubi M, et al. Development and validation of an HIV risk exposure and indicator conditions questionnaire to support targeted HIV screening. Med (United States). 2016;95(5):1-7.
94. Pérez Elías MJ, Gómez Ayerbe C RAMA. Targeting HIV testing at a population level: a comparison of three approaches. In: 21<sup>st</sup> International AIDS Conference; 18-22 July 2016 Durban, África del Sur: 2016. p. WEPEC222.
95. Gómez Ayerbe C, Muriel A, Reverte C, Pérez Elías P D, Campo S VM et al. Targeting HIV testing at a population level: cost-effectiveness of three approaches. In: International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, 2016, Reino Unido P-328. 2016.
96. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1987 Jul 23;317(4):185-91. doi: 10.1056/NEJM198707233170401

97. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, Balfour HH Jr, Reichman RC, Bartlett JA, Hirsch MS, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med.* 1990 Apr 5;322(14):941-9. doi: 10.1056/NEJM199004053221401
98. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med.* 1996 Oct 10;335(15):1081-90. doi: 10.1056/NEJM199610103351501
99. King E. AZT delta study: major European/Australian study finds combinations better than AZT alone. *AIDS Treat News.* 1995; Oct 6;(no 232):3-4. PMID: 11362876
100. Ho DD. Time to hit hiv, early and hard. *New England Journal of Medicine.* 1995; Aug 17;333(7):450-1. doi: 10.1056/NEJM199508173330710.
101. Kirk, Ole; Mocroft A. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time.pdf. *Aids.* 1998;12:2031-9.
102. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe , 1994 - 98 : the EuroSIDA study. 2000;356:291-6.
103. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med.* 1999 May;5(5):512-7. doi: 10.1038/8394
104. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4 + T cells. *Nat Med.* 2003; 2003 Jun;9(6):727-8. doi: 10.1038/nm880
105. Harrington M, Carpenter CCJ. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet.* 2000 Jun 17;355(9221):2147-52. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02388-6
106. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2001. [internet] Consultado en 6/2019 Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>.
107. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and

- Human Services. 2012. [internet] Consultado en 6/2019 Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>
108. EACS. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines. Versión 8.0 [Internet]. 2015. Consultado en junio 2019. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-8.0-spanish.pdf>
  109. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 Sep. PMID: 26598776
  110. Sellers CJ, Wohl DA. Antiretroviral Therapy. When to start. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 Sep;28(3):403–20. doi:10.1016/j.idc.2014.05.004
  111. Berenguer J, Polo R, Aldeguer JL, Antela A, Arribas JR, Asensi V, et al. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin Monogr*. 2014;32(7):446e1–42.
  112. Collazos J, Lopez Bernaldo de Quirós JC, editor. VIH y enfermedades asociadas. Grupo Ars XXI de Comunicación S.L.; 2015.
  113. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*. 1999; Dec 16;341(25):1865-73. doi: 10.1056/NEJM199912163412501
  114. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; May 15;358(20):2095-106. doi: 10.1056/NEJMoa074609
  115. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009; Dec 3;361(23):2230-40. doi: 10.1056/NEJMoa0906768
  116. Estrada V, Fuster M. Darunavir in treatment-naïve patients. The ARTEMIS study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; Oct;26 Suppl 10:10-3..doi: 10.1016/s0213-005x(08)76548-0
  117. AIDSinfo. US Departament of Health and Human Services(DHHS). FDA Approval HIV medicines. Fact-Sheets. Last review: April, 2019. [Internet]. Consultado en junio 2019. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines>



118. Iribarren, José Antonio, Labarga P, Rubio R BJ et al. Recomendaciones de gesida/plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2005. [internet] Consultado en junio /2019. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/DcyRc\\_Recomendaciones-TAR-GESIDA-PNS.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/DcyRc_Recomendaciones-TAR-GESIDA-PNS.pdf)
119. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; Sep;55(1):49-57. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181dd911e
120. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al. Virological efficacy of abacavir: Systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.*; 2014 Dec;69(12):3169-80. doi: 10.1093/jac/dku279
121. Rockstroh JK, Dejesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: Final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; May 1;63(1):77-85. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828ace69
122. Human medicine European public assessment report (EPAR) European Medicine Agency. [Internet]. Consultado en junio /2019. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
123. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A Randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014; Oct 7;161(7):461-71. doi: 10.7326/M14-1084
124. Lozano F, Pedrol PD, Ribera E, Iribarren JA, Knobel H, Rivero A, et al. Documento de consenso de Gesida / Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2010 ). [internet]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyrc2010\\_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf)
125. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: Week 96 and week 144 results from the SINGLE



- randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; Dec 15;70(5):515-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000790
126. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.*; 2014 Jun 28;383(9936):2222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2
127. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; Nov;13(11):927-35. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70257-3
128. Berenguer, J. Polo R A et al. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización 2015. [internet]. Consultado en junio/2019. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
129. World health organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. [Internet]. Geneva, Switzerland; 2019. Consultado en septiembre/2019 Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>
130. Organization WH. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretrovir. 2018;(December):1–79. [Internet]. Consultado en septiembre/2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>
131. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet.* 2011; Jul 16;378(9787):238-46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60936-

132. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011; Jul 16;378(9787):229-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60983-5
133. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019; Feb 1;68(4):535-544. doi: 10.1093/cid/ciy540.
134. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018; May;5(5):e211-e220. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30021-3
135. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-. *Lancet*. 2012; Jun 30;379(9835):2429-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60918-0
136. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014 Mar;65(3):e118-20.
137. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczek D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Nov;390(10107):2063-72.
138. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-

- 380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferior. Lancet [Internet]. 2017 Nov;390(10107):2073–82.
139. Perez Molina; Polo R ME. DOCUMENTO DE CONSENSO DE gesida/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA [Internet]. 2019. Consultado en junio/2019. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida\\_Ene\\_2019.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf)
  140. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet [Internet]. 2015 Jun;385(9987):2606–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361560616X>
  141. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals with Access to Care. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;73(1):39–46.
  142. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland. AIDS [Internet]. 2017 Jan 28;31(3):427–436. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335
  143. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. Lancet. 2019;393(10167):143–55.
  144. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 114 Studies with up to 144 Weeks' Follow-Up. 2014;9(5). PLoS One. 2014 May 15;9(5):e97482. doi: 10.1371/journal.pone.0097482
  145. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA [Internet]. 1993 Feb 10;269(6):729–30.
  146. Ancelle-Park R, Klein JP, Stroobant A, Smith E, Haikala O, Koch MA, et al. Expanded European AIDS case definition. Lancet [Internet]. 1993 Feb;341(8842):441. A

147. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. MMWR Suppl [Internet]. 1987 Aug 14;36(1):1S-15S.
148. Centro Nacional de Epidemiología ISCII. Madrid. Informe de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS). Actualización 30 de Noviembre de 2018. [internet] . Consultado en Septiembre/2019. Disponible en: [https://www.redris.es/servicios/coris/-/document\\_library/czzd24dPaDMN/view\\_file/385468](https://www.redris.es/servicios/coris/-/document_library/czzd24dPaDMN/view_file/385468)
149. Comunidad de Madrid. Informe de Población Extranjera Empadronada en la Comunidad de Madrid. 2018;24. [internet]. Consultado en junio/2019 Disponible en: [http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/informe\\_de\\_poblacion\\_enero\\_2018\\_definitivo.pdf](http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/informe_de_poblacion_enero_2018_definitivo.pdf)
150. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Smith GD. Indicators of socioeconomic position (part 1). Journal of Epidemiology and Community Health. 2006. J Epidemiol Community Health. 2006 Jan;60(1):7-12. doi: 10.1136/jech.2004.023531
151. Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Informe de la Cohorte de la Red de Investigación en Sida (CoRIS). Actualización 30 de Noviembre de 2017. [internet] . Consultado en Septiembre/2018. Disponible en: <https://redris.es/servicios/coris>.
152. Ministerio de educación y formación profesional. Panorama de la educación Indicadores de la OCDE 2018. Informe Español [Internet]. 2018. Disponible: [https://www.mecd.gob.es/inee/dam/jcr:2cba4aaa-4892-40d7-ac8b-00efbc95b8a2/Panorama de la Educacion 2018\\_final.pdf](https://www.mecd.gob.es/inee/dam/jcr:2cba4aaa-4892-40d7-ac8b-00efbc95b8a2/Panorama_de_la_Educacion_2018_final.pdf) <https://www.oecd.org/mexico/Education-at-a-glance-2015-Mexico-in-Spanish.pdf>
153. Portal de la Comunidad de Madrid. Area de Estadística [Internet]. Disponible en: <https://www.madrid.es/portales/munimadrid/es/Inicio/El-Ayuntamiento/Estadistica/Distritos-en-cifras/Distritos-en-cifras-Informacion-de-Barrios>
154. Centro Nacional de Epidemiología. Tuberculosis Vigilancia 2012 a 2017. 2019; [internet]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2019/RENAVE\\_TBC\\_2017.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2019/RENAVE_TBC_2017.pdf)

155. Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, Núñez MJ, Vivancos MJ, Crespo M, et al. Human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection in Spain: Prevalence and patient characteristics. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(2).
156. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: The swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1130–9.
157. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious Fatal and Nonfatal Non – AIDS-Defining Illnesses in Europe. 2010;55(2):7–10.
158. Bayón-Pérez C, Hernando A, Álvarez-Comino MJ, Cebolla S, Serrano L, Gutiérrez F, et al. Toward a comprehensive care of HIV patients: finding a strategy to detect depression in a Spanish HIV cohort. *AIDS Care Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV* 2016;28(7):834–41. doi:10.1080/09540121.2016.1144868
159. Gutierrez F, Navarro A, Padilla S, Anton R, Masia M, Borrás J, et al. Prediction of Neuropsychiatric Adverse Events Associated with Long-Term Efavirenz Therapy, Using Plasma Drug Level Monitoring. *Clin Infect Dis.* 2005; Dec 1;41(11):1648-53. doi: 10.1086/497835
160. Lawson MA, Kelley KW, Dantzer R. Intracerebroventricular administration of HIV-1 Tat induces brain cytokine and indoleamine 2,3-dioxygenase expression: A possible mechanism for AIDS comorbid depression. *Brain Behav Immun* 2011 Nov;25(8):1569–75.
161. Darcis G, Lambert I, Sauvage AS, Fripiat F, Meuris C, Uurlings F, et al. Factors associated with late presentation for HIV care in a single Belgian reference center: 2006-2017. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–6.
162. Buetikofer S, Wandeler G, Kouyos R, Weber R, Ledergerber B, Aubert V, et al. Prevalence and risk factors of late presentation for HIV diagnosis and care in a tertiary referral centre in Switzerland: Presenting late with HIV-1. *Swiss Med Wkly.* 2014;144(April):1–8.
163. Wójcik-Cichy K, Jabłonowska O, Piekarska A, Jabłonowska E. The high incidence of late presenters for HIV/AIDS infection in the Lodz province, Poland in the years 2009–2016: we are still far from the UNAIDS 90% target. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV.* 2018;30(12):1538–41.
164. Dickson NP, Mcallister S, Sharples K, Paul C. Late presentation of HIV infection among adults in New Zealand: 2005-2010. *HIV Med.* 2012;13(3):182–9.

165. Fomundam HN, Tesfay AR, Mushipe SA, Mosina MB, Boshielo CT, Nyambi HT, et al. Prevalence and predictors of late presentation for HIV care in South Africa. *South African Med J*. 2018;107(12):1058.
166. Op de Coul ELM, van Sighem A, Brinkman K, Benthem BH van, Ende ME van der, Geerlings S, et al. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996–2014: results from a national observational cohort. *BMJ Open* 2016;6(1):e009688.
167. Jeong SJ, Italiano C, Chaiwarith R, Ng OT, Vanar S, Jiamsakul A, et al. Late Presentation into Care of HIV Disease and Its Associated Factors in Asia: Results of TAHOD. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015;32(3):255–61.
168. Meléndez J, Reinhardt SW, O'Halloran JA, Spec A, Alonzo Cordon A, Powderly WG, et al. Late Presentation and Missed Opportunities for HIV Diagnosis in Guatemala. *AIDS Behav* 2018;23(4):920–8.
169. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, Wehbe F, Cesar C, Cortés C, et al. Cross-sectional analysis of late HART initiation in Latin America and the Caribbean: Late testers and late presenters. *PLoS One*. 2011;6(5).
170. Kundro MA, Terwel SR, Toibaro JJ, Vilorio GA, Losso MH. Late diagnosis of HIV infection in asymptomatic patients. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(5):273–8.
171. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, Tural C, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res [Internet]*. 2009;7(2):224–30.
172. Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *Aids*. 2010;24(13):2109–15.
173. Sogbanmu OO, Goon DT, Obi LC, Iweriebor BC, Nwodo UN, Ajayi AI, et al. Socio-demographic and clinical determinants of late presentation among patients newly diagnosed with HIV in the Eastern Cape, South Africa. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14664.
174. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, d'Arminio Monforte A, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk Factors and Outcomes for Late Presentation for HIV-Positive Persons in Europe: Results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001510.

175. Cruciani M, Wiessing L, Serpelloni G, Genetti B, Andreotti A, Iulia C, et al. Increasing prevalence of HIV infection among first time clients in Italian drug treatment services - is it sexual transmission? *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):1–6.
176. Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligoi B. Late presenters among persons with a new HIV diagnosis in Italy, 2010-2011. *BMC Public Health* 2013;13(1):1.
177. Shavers VL. Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc [Internet].* 2007 Sep;99(9):1013–23. Av
178. Rao S, Av S, Unnikrishnan B, Madi D, Shetty AK. Correlates of Late Presentation to HIV care in a South Indian Cohort. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Nov;99(5):1331–5.
179. Belay GM, Endalamaw A, Ayele AD. Late presentation of HIV positive adults and its predictors to HIV / AIDS care in Ethiopia : a systematic review and meta-analysis. 2019; Jun 17 19(1):534. doi: 10.1186/s12879-019-4156-3
180. Dai S-Y, Liu J-J, Fan Y-G, Shan G-S, Zhang H-B, Li M-Q, et al. Prevalence and factors associated with late HIV diagnosis. *J Med Virol.* 2015 Jun;87(6):970–7.
181. Diaz A, del Romero J, Rodriguez C, Alastrue I, et al.; EPI-VIH Study Group. Effects of region of birth, educational level and age on late presentation among men who have sex with men newly diagnosed with hiv in a network of sti/hiv counselling and testing clinics in spain. *Eurosurveillance.* 2015;20(14):1–8.
182. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L PF. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS.* 2002 Sep 27;16(14):1945–51. doi: 10.1097/00002030-200209270-00012
183. Castelnovo B, Chiesa E, Rusconi S, Adorni F, Bongiovanni M, Melzi S, et al. Declining Incidence of AIDS and Increasing Prevalence of AIDS Presenters among AIDS Patients in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(11):663–9.
184. Taborrelli M, Virdone S, Camoni L, Regine V, Zucchetto A, Frova L, et al. The persistent problem of late HIV diagnosis in people with AIDS: a population-based study in Italy, 1999–2013. *Public Health* 2017;142:39–45.
185. Castilla J, Sobrino P, de la Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids.* 2003;16(14):1945–51.
186. Conway AS, Esteve A, Fernández-Quevedo M, Casabona J. Determinants and Outcomes of Late Presentation of HIV Infection in Migrants in Catalonia, Spain: PISCIS Cohort 2004–2016. *J Immigr Minor Heal* 2019 Oct;21(5):920–930. doi: 10.1007/s10903-018-0834-2



187. Guardigni V, Morieri ML, Segala D, Sighinolfi L. Disease Progression in HIV Late Presenters: the Role of HIV Clinical Indicator Diseases Prior to HIV Diagnosis. *Curr HIV Res.* 2016;14(4):346-53.
188. Sierra H, Cordova M, Chen C-SJ, Rajadhyaksha M. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008 Oct;22(16):2143-53.
189. Mocroft A, Laut K, Reiss P, Gatell J, Ormaasen V, Cavassini M, et al. Where is the greatest impact of uncontrolled HIV infection on AIDS and non-AIDS events in HIV? *Aids.* 2018;32(2):205-15.
190. Reekie J, Kosa C, Engsig F, Monforte ADA, Wiercinska-Drapalo A, Domingo P, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-acquired immunodeficiency syndrome-defining malignancies. *Cancer.* 2010;116(22):5306-15.
191. Marin B, Thiébaut R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids.* 2009;23(13):1743-53.
192. Lapadula G, Chatenoud L, Gori A, Castelli F, Di Giambenedetto S, Fabbiani M, et al. Risk of severe non AIDS events is increased among patients unable to increase their CD4 + T-cell counts >200+/ $\mu$ l despite effective HAART. *PLoS One.* 2015;10(5):1-15.
193. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T Cell Activation Is Associated with Lower CD4 + T Cell Gains in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Sustained Viral Suppression during Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2003 May 15;187(10):1534-43.
194. Marchetti G, Gori A, Casabianca A, Magnani M, Franzetti F, Clerici M, et al. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS* 2006 Aug;20(13):1727-36.
195. Massanella M, Negredo E, Pérez-Álvarez N, Puig J, Ruiz-Hernández R, Bofill M, et al. CD4 T-cell hyperactivation and susceptibility to cell death determine poor CD4 T-cell recovery during suppressive HAART; *AIDS.* 2010 Apr 24;24(7):959-68
196. Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, Hernández-Quero J, Alemán R, Vidal F, Salavert M, Blanco JR, Leal M, Dronda F, Perez Hoyos S, del Amo J; CoRIS-MD. Patients' characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. *Curr HIV Res.* 2008 Mar;6(2):100-7.



197. Potter M, Oduyeungbo A, Yang H, Saeed S, Klein MB. Impact of hepatitis C viral replication on CD4 + T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1857-65.
198. Peters L, Mocroft A, Soriano V, Rockstroh JK, Losso M, Valerio L, et al. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD 4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Apr 15;50(5):457-63
199. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Coronary Disease. *Clin Infect Dis*. 2009; Jul 15;49(2):225-32.
200. Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh JK, Soriano V, Reiss P, et al. Hepatitis c virus viremia increases the Incidence of chronic kidney disease in HIV-infected Patients. *AIDS*. 2012; Sep 24;26(15):1917-26.
201. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: Results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(4):281–90.
202. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 27;373(9):808–22.
203. Stirrup O, Copas A, Phillips A, Gill M, Geskus R, Touloumi G, et al. Predictors of CD4 cell recovery following initiation of antiretroviral therapy among HIV-1 positive patients with well-estimated dates of seroconversion. *HIV Med* 2018 Mar;19(3):184–94.
204. Pantazis N, Papastamopoulos V, Paparizos V, Metallidis S, Adamis G, Antoniadou A, et al. Long-term evolution of CD4+ cell count in patients under combined antiretroviral therapy. *AIDS* 2019 Aug;33(10):1645–55.
205. Eaton EF, Tamhane A, Davy-Mendez T, Mathews WC, Moore RD, Saag MS, Mugavero MJ. Trends in antiretroviral therapy prescription, durability and modification: new drugs, more changes, but less failure. *AIDS*. 2018 Jan 28;32(3):347-355.
206. Martinez-Vega R, De La Mata NL, Kumarasamy N, Ly PS, Van Nguyen K, Merati TP, et al. Durability of antiretroviral therapy regimens and determinants for change in HIV-1-infected patients in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD-LITE). *Antivir Ther*. 2018;23(2):167–78.

207. De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J, Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V, et al. Durability of the First Antiretroviral Treatment Regimen and Reasons for Change in Patients With HIV Infection. *HIV Clin Trials* 2014;15(1):27–35.
208. Di Biagio A, Prinapori R, Giannarelli D, Maggiolo F, Di Giambenedetto S, Borghi V, et al. Duration of first-line antiretroviral therapy with tenofovir and emtricitabine combined with atazanavir/ritonavir, efavirenz or lopinavir/ritonavir in the Italian ARCA cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2012;68(1):200–5.
209. De La Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R, et al. Primera pauta de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Durabilidad y factores asociados a su modificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(7):416–22.
210. Abgrall S. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
211. Pulido Ortega F. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Med Clin (Barc)* 2002;119(19):721–4.
212. Martín MT, Rovira M, Massanes M, Del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, et al. Análisis de la duración y los motivos de cambio de la primera combinación de tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34(5):224–50.
213. Jarrin I, Suarez-Garcia I, Moreno C, Tacias M, Del Romero J, Palacios R, et al. Durability of first-line antiretroviral regimens in the era of integrase inhibitors: a cohort of HIV-positive individuals in Spain, 2014–2015. *Antivir Ther* 2019;2014–5.
214. Eaton EF, Tamhane AR, Burkholder GA, Willig JH, Saag MS, Mugavero MJ. Unanticipated effects of new drug availability on antiretroviral durability: Implications for comparative effectiveness research. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2):1–9.
215. Michael S. Saag, MD,\*Andrew O. Westfall, MS,†Stephen R. Cole, PhD, ‡ William C. Mathews, MD, MSPH,§ Daniel R. Drozd, MD,k Kenneth H. Mayer, MD,¶# Greer A. Burkholder, MD,\*Mari Kitahata, MD, MPH,kand Eric M. Maiese P. Factors Associated With the Selection of Initial Antiretroviral Therapy From 2009 to 2012. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(1).

216. Robison LS, Westfall AO, Mugavero MJ, Kempf MC, Cole SR, Allison JJ, et al. Short-Term Discontinuation of HAART Regimens More Common in Vulnerable Patient Populations. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(11):1347–55.
217. Häggblom A, Lindbäck S, Gisslén M, Flamholc L, Hejdeman B, Palmborg A, et al. HIV drug therapy duration; a Swedish real world nationwide cohort study on InfCareHIV 2009-2014. De Socio GV, editor. *PLoS One* 2017 Feb 16;12(2):e0171227.
218. Varriano B, Sandler I, Loutfy M, Steinberg S, Smith G, Kovacs C, et al. Assessment of antiretroviral third agent virologic durability after initiation of first antiretroviral regimen. *Int J STD AIDS*. 2019; Jun;30(7):680-688;
219. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JL, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(11):e510–20.
220. Meireles MV, Pascom ARP, Duarte EC, Mcfarland W. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy. *AIDS*. 2019 Aug 1;33(10):1663-1668.
221. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):684–91.
222. Shet A, Neogi U, Kumarasamy N, DeCosta A, Shastri S, Rewari BB. Virological efficacy with first-line antiretroviral treatment in India: predictors of viral failure and evidence of viral resuppression. *Trop Med Int Heal*. 2015;20(11):1462–72.
223. Castelnovo B, Kiragga A, Mubiru F, Kambugu A, Kamya M, Reynolds SJ. First-line antiretroviral therapy durability in a 10-year cohort of naïve adults started on treatment in Uganda. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):1–6.
224. Mutoh Y, Nishijima T, Inaba Y, Tanaka N, Kikuchi Y, Gatanaga H, et al. Incomplete Recovery of CD4 Cell Count, CD4 Percentage, and CD4/CD8 Ratio in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Suppressed Viremia during Long-term Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):927–33.
225. Valdez H. Immune Restoration after Treatment of HIV-1 Infection with Highly Active. *AIDS Rev*. 2002;157–64.
226. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, Opravil M, Furrer H, Telenti A, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV cohort study. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2187–95.

227. Khanna N, Opravil M, Furrer H, Cavassini M, Vernazza P, Bernasconi E, et al. CD4 + T Cell Count Recovery in HIV Type 1-Infected Patients Is Independent of Class of Antiretroviral Therapy . Clin Infect Dis. 2008;47(8):1093–101.
  228. Trickey A, May MT, Schommers P, Tate J, Ingle SM, Guest JL, et al. CD4:CD8 Ratio and CD8 Count as Prognostic Markers for Mortality in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Clin Infect Dis [Internet]. 2017 Sep 15;65(6):959–66.
  229. Serrano-Villar S, Deeks SG. CD4/CD8 ratio: An emerging biomarker for HIV. Lancet HIV. 2015;2(3):e76–7.
  230. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. DeRiemer K, editor. PLoS One. 2014 Jan 30;9(1):e85798.
- .



# ANEXOS

## ANEXO 1

Enfermedades definitorias de sida (CDC 1993)(146)(147)(145)

### Infecciones oportunistas

Neumonías adquiridas en la comunidad bacterianas recurrentes ( $\geq 2$  durante 12 meses)

Bacteriemia recurrente por Salmonella

Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar

Micobacteriosis diseminadas (micobacterias atípicas)

Candidiasis en esófago, bronquios, tráquea o pulmones

Neumonía por Pneumocystis jiroveci

Histoplasmosis extrapulmonar

Coccidioidomicosis extrapulmonar

Criptococosis extrapulmonar

Isosporosis

Criptosporidiosis

Infecciones por virus del herpes simple: ulceraciones crónicas, bronquitis, neumonía o esofagitis

Infecciones por el citomegalovirus (localizadas fuera del hígado, bazo, ganglios linfáticos)

Toxoplasmosis de órganos internos

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

### Neoplasias

Sarcoma de Kaposi

Linfomas (de Burkitt, cerebrales primarios, inmunoblásticos)

Carcinoma de cérvix uterino invasivo

### Conjunto de síntomas

Encefalopatía asociada al VIH

Síndrome de caquexia progresiva por VIH

## ANEXO 2

**Enfermedades No asociadas a sida (ENOS)****1. Eventos cardiovasculares:**

- **Infarto de miocardio:** Se recogerá como infarto agudo de miocardio si cumple alguno de los 4 siguientes criterios:
  - ECG diagnóstico
  - Síntomas típicos o atípicos+ ECG probable + elevación de enzimas
  - Síntomas típicos + elevación de enzimas + ECG con signos de isquemia, o no codificable, o no disponible.
  - Casos fatales con apariencia a simple vista de IAM reciente y/o oclusión coronaria reciente en necropsia
- **Angina de pecho:** Síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, como dolor o presión torácica, dolor en mandíbula o dolor en brazo. Por lo general el dolor dura menos de 20 minutos. Debe haber cambios en el ECG que confirmen de forma objetiva isquemia miocárdica, como depresión de al menos 0.5 mm del segmento ST o inversión de la onda T de al menos 1 mm en 2 ó más derivaciones contiguas
- **Enfermedad coronaria asintomática**
- **Muerte de posible etiología coronaria**
- **Accidente isquémico transitorio:** Episodios de pérdida de función focal neurológica debidos a isquemia de un territorio cerebral que dura menos de 24 horas
- **Déficit isquémico reversible:** Disfunción cerebral focal de más de 24 horas de duración con recuperación posterior
- **Ictus establecido:** Déficit neurológico que persiste más de 24 horas.
- **Enfermedad cerebrovascular asintomática**
- **Enfermedad arterial periférica.**
  - Claudicación intermitente, u otras manifestaciones clínicas características, en ambos casos junto a evidencia objetiva de enfermedad arterial periférica obtenida mediante un valor del índice tobillo-brazo (ABI) en reposo inferior a0,9, o bien mediante ecografía dúplex, angio-RNM, angio-TAC o cineangiografía.
  - Ha sido sometido a revascularización arterial o amputación por enfermedad arterial periférica
- **Insuficiencia cardíaca:** Síntomas y signos típicos de insuficiencia cardíaca o evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón
- **Hipertensión pulmonar primaria**

➤ Endocarditis

❖ **Eventos renales:**

- Insuficiencia renal aguda: Elevación de la creatinina plasmática igual o superior a 0.3 mg/dL (26.5 µmol/L) en 48 horas, o un incremento igual o superior al 50% (x 1.5) de su valor basal en un periodo de 7 días, o una diuresis inferior a 0.5 mL/kg/h en 6 horas.
- Enfermedad renal crónica: Se define por la presencia de una disminución del filtrado glomerular (FG) (< 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o de lesión renal (presencia de proteinuria, albuminuria, alteraciones histológicas en la biopsia, en el sedimento urinario o en técnicas de imagen) que persiste durante más de tres meses.
- Tubulopatías/Síndrome de Fanconi: presencia de ≥ 3 marcadores de tubulopatía. Uno de ellos debe ser uno de los criterios considerados definitivos de síndrome de Fanconi
  - Nefrolitiasis sintomática
  - Inicio de hemodiálisis o diálisis peritoneal
  - Trasplante renal

❖ **Eventos hepáticos:**

- Insuficiencia hepática/cirrosis
- Ascitis
- Hemorragia digestiva por varices esofágicas
- Encefalopatía hepática
- Trasplante hepático

❖ **Neoplasias**

❖ **Eventos óseos:**

- Fractura vertebral
- Fractura no vertebral
- Necrosis ósea avascular

❖ **Eventos neuropsiquiátricos**

- Depresión grave que requiere tratamiento
- Intento de suicidio/Suicidio
- Psicosis
- Demencia

❖ **Eventos metabólicos:**

- Diabetes Mellitus
- Acidosis láctica



<p>Colectivo VIH-DOC</p> <p><i>Por favor, pida a su médico o al personal de su equipo que le explique cualquier palabra o afirmación que usted no entienda claramente.</i></p> <p><b>Introducción</b></p> <p>Gracias a los tratamientos antirretrovirales, actualmente la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) se ha convertido en una enfermedad crónica. Los pacientes infectados por VIH son seguidos en unidades específicas de forma que su tratamiento sea en todo momento el más apropiado posible.</p> <p>Los grandes avances alcanzados en el tratamiento de la infección por VIH se han basado en los resultados de muchos estudios clínicos. Un tipo de estudio que ha ayudado mucho a profundizar en el conocimiento de esta enfermedad es el llamado estudio de cohorte. Una cohorte es un grupo de personas que son seguidas de forma lo más completa posible durante un periodo de tiempo. Los datos de cada persona se recopilan periódicamente en conjunto al inicio de todos los pacientes con la misma enfermedad. Gracias a los estudios de cohorte de personas infectadas por el VIH se ha podido conocer por ejemplo el impacto del uso de los nuevos fármacos en la supervivencia o la aparición de efectos secundarios de los medicamentos actualmente prescritos. Además los estudios de cohorte han ayudado a establecer el momento en el que debe iniciarse el tratamiento antirretroviral.</p> <p>La Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre atiende en el momento actual aproximadamente a 2000 pacientes infectados por el VIH. Los pacientes son seguidos en nuestra consulta una revisión periódica. Además de 1200 pacientes reciben tratamiento antirretroviral.</p> <p><b>Propósito del estudio</b></p> <p>Una de las dificultades de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La persona infectada por VIH puede tener una historia clínica que sea diferente a la de las personas que no están infectadas. La información para recoger datos de la historia clínica no siempre se realiza de manera adecuada. La información que se recoge puede ser diferente a la que se necesita para el control de las enfermedades (no se le van a dar medicamentos nuevos, si se le van a realizar pruebas experimentales).</p> <p>Los datos recogidos de la historia clínica se van a ser utilizados inicialmente para un proyecto de investigación concreto que será utilizado para diversos estudios que se encuentran actualmente en fase de diseño. Los datos recogidos serán utilizados a saber si usted puede participar en ensayos clínicos (ensayos con medicamentos nuevos) de nuestra unidad. Los datos de la enfermedad que se recopilan recogerá por ejemplo: fecha del diagnóstico de VIH, vía de transmisión, recuento de células CD4, nivel de virus de VIH en la sangre (carga viral), tratamiento antirretroviral recibido, efectos secundarios del tratamiento. Entre datos serán recogidos de la primera visita y de todas la demás que se produzcan durante su seguimiento.</p> <p><b>En qué consiste su participación</b></p> <p>Usted podrá que sea de más veces al hospital por motivo del estudio. Usted realizará sus visitas habituales según establece su médico para ver la eficacia y la tolerancia del tratamiento contra el VIH, seguimiento de sus análisis (por ejemplo defensas, carga viral, tratamientos) y otros posibles, tal y como se le ha con cualquier otro paciente con infección por VIH.</p> <p>Si usted acepta participar recogeremos datos de su historia clínica que serán introducidos de forma automática en una base de datos informática. Entre datos serán utilizados y almacenados para otros proyectos de investigación o para determinar si usted puede participar en ensayos clínicos realizados en nuestra unidad.</p> <p><b>Beneficio Riesgo</b></p> <p><b>Iniciales del participante:</b> _____</p> <p><b>Por el participante:</b> _____</p> <p>de 3</p>	<p>Colectivo VIH-DOC</p> <p><b>HOJA DE INFORMACIÓN</b></p> <p>Aunque usted no recibe un beneficio inmediato (no se trata de un ensayo clínico, en el que se evalúa una nueva medicación), los datos de su seguimiento, junto con los de al resto de los participantes, supondrán una importante y valiosa fuente de información que contribuirá en un mejor conocimiento de la enfermedad, con lo que los médicos del estudio, tanto hoy, como del resto de la comunidad de pacientes.</p> <p><b>Participación voluntaria</b></p> <p>Recuerde que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se haga constancia de que expone cualquier problema que surja a lo largo del estudio. El abandono del estudio no condicionará en absoluto los cuidados médicos que reciba en el futuro.</p> <p><b>Confidencialidad</b></p> <p>Todos los datos referentes a su participación en el estudio se almacenarán y utilizarán en un ordenador, sin ningún tipo de expresiones de su nombre, de acuerdo con la legislación vigente. Se garantiza la posibilidad de que personal autorizado de las unidades sanitarias realicen una auditoría del estudio para comprobar que se está realizando de forma correcta, de modo de evitar de esta forma cualquier tipo de fraude. Se garantiza la posibilidad de que se realice una auditoría de la forma correcta.</p> <p>Se tomarán todas las medidas que dispone la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal para proteger su confidencialidad y que los datos recogidos solo serán accesibles para los investigadores del estudio. De acuerdo a la ley 15/1999 usted tiene derecho al acceso, confirmación, modificación o cancelación de sus datos, sin tener que justificarlo.</p> <p>_____</p> <p><b>Iniciales del participante:</b> _____</p> <p><b>Por el participante:</b> _____</p> <p>de 3</p>
---	---

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

- He leído la hoja de información que se me ha entregado:
- Comprendo que mi participación es voluntaria, sin que esto represente en mis cuidados médicos.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1) cuando quiera, 2) sin tener que dar explicaciones, 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio:
- y doy autorización a mi médico para que utilice los datos médicos recogidos en las visitas de rutina durante el tiempo de seguimiento en la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre

Fecha \_\_\_\_\_ Firma del participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Firma del investigador \_\_\_\_\_

*Iniciales del participante:* \_\_\_\_\_  
*Nº del participante:* \_\_\_\_\_  
 de 3

## ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO CORIS



## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La infección por el VIH es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que destruye el sistema inmunitario de forma gradual, lo cual hace que para el cuerpo sea más difícil combatir las infecciones.

Para lograr una mejora de los tratamientos actuales y futuros, así como de la calidad de vida de las personas afectadas por esta patología es fundamental disponer de muestras biológicas de pacientes para que a partir de ellas se puedan investigar y estudiar los casos implicados en la infección y el desarrollo de esta enfermedad.

En relación al estudio clínico "Cohorte Multicéntrica de Personas Adultas con Infección VIH, CORIS" que se lleva a cabo en el hospital.....y que el

Dr.....le ha presentado, se le solicita su participación colaborando con sus muestras de sangre y con la información clínica relevante asociada a las mismas (por información clínica relevante se entiende aquella relativa al seguimiento de su infección por el VIH, y que consta en su historia clínica como resultado de dicho seguimiento).

Si usted decide participar, cada 6 ó 12 meses, y coincidiendo con otras analíticas que tenga que hacerse en el hospital, se le extraerán 40 ml de sangre para el almacenamiento de sus productos derivados (plasma, células y ADN) en el Biobanco VIH. Este biobanco, dirigido por la Dra. M. Angeles Muñoz Fernández y coordinado por Isabel García Merino, está situado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) y se dedica a la recepción, el procesamiento y el almacenamiento de muestras biológicas procedentes de pacientes VIH de toda España. Posteriormente las muestras almacenadas se cederán, bajo acuerdos de cesión, a proyectos de investigación relacionados con la infección por el VIH, previamente aprobados por el Comité de Ética y por el Comité Científico del Biobanco. De este modo, su material biológico permanecerá en el Biobanco VIH hasta que se entregue para dichos proyectos.

Del plasma y de sus células se podrán estudiar las características del VIH que ha producido su infección. Por otro lado, de sus células se podrá extraer ADN, que se

CONSENTIMIENTO INFORMADO  
CONJUNTO CORIS-BIOBANCO

<input type="checkbox"/> CONTROLADA			
Nº	DESTINATARIO	FECHA ENTREGA	ENTREGADO POR
			Nombre
			Firma

☐ NO CONTROLADA

REVISIÓN	REALIZADO	FECHA	APROBADO	FECHA	ENTRADA EN VIGOR
01	Mª Angeles Muñoz	Diciembre 2007	Diputación	Febrero 2012	Febrero 2012

Modificaciones: Se han incluido cambios en este documento con el objetivo de adaptar su contenido a los requerimientos del Real Decreto de Biobanco. Se elimina la aprobación por el Comité Científico y se deja solo la de la Dirección. Se ha cambiado el título del documento.



Se le pide su consentimiento para que con su sangre y con su información clínica se realice:

1. Un almacenamiento de material biológico (células, plasma y ADN) y de datos clínicos por un tiempo indefinido.
2. Análisis y estudios en dichos muestras y datos que puedan aportar información sobre la infección por el VIH, entre ellos los análisis de ADN, también llamados de carácter genético.

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma. No está previsto compensarle por los productos desarrollados a partir de esta investigación. En todo caso, usted renuncia a cualquier beneficio económico que pudiera corresponderle en el futuro y que sea, lógicamente, retributable. Tampoco obtendrá ningún otro beneficio directo como resultado de su participación en esta cohorte. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de sus muestras y datos y de los de muchas otras personas participantes en esta cohorte, supondrán una fuente valiosa de información que revertirá en un mejor conocimiento de su patología, con el consiguiente avance médico y la mejora del cuidado de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Los datos obtenidos de las muestras no le serán comunicados ni a usted ni a su médico, excepto en el caso de que los hallazgos tengan una implicación significativa en su salud y exista una posibilidad real de mejora. En este caso tendrá derecho a conocer todo tipo de datos, incluidos los genéticos, que se obtengan a partir de sus muestras. Los resultados serán analizados por grupos de investigadores y expertos. A partir de los datos derivados de sus muestras se puede obtener información sobre su salud, y usted tiene derecho a decidir sobre la comunicación de estos resultados y, si usted lo desea, ejercer su potestad de no ser informado.

Su participación es voluntaria y usted es libre de solicitar la retirada de sus muestras del Biobanco VIH y/o de ejercitar derechos de acceso, rectificación o cancelación de sus datos clínicos almacenados en la Cohorte CORIS, siempre y cuando



utilizará para investigar las características de su persona que puedan explicar el curso y desarrollo de su enfermedad causada por el VIH. Las diferencias entre el ADN de unas personas y otras podrán explicar las diferencias en el desarrollo de la infección por el VIH. El análisis del ADN permite determinar las características físicas personales, de modo que a partir de él se puede obtener información acerca de su salud.

La toma de muestras de sangre se llevará a cabo en su hospital o centro de salud habitual de forma similar a otros análisis de sangre que a usted le hayan sido realizados. Como probablemente conoce, la extracción puede provocar una molestia en el punto en que se introduce la aguja en la piel, y a veces le puede ocasionar un pequeño hematoma que suele desaparecer en pocos días. Ocasionalmente, puede producir mareo.

Por otra parte y en relación con la información clínica, si usted decide participar en este estudio los datos clínicos y analíticos derivados de su seguimiento habitual se almacenarán de forma indefinida en la Cohorte CORIS, situada en el Instituto de Salud Carlos III (Madrid). Los coordinadores de la Cohorte CORIS son el Dr. Santiago Moreno y la Dra. Julia del Amo y en ella se recoge información clínica sobre pacientes VIH de toda España. Estos datos serán almacenados y analizados conjuntamente con los del resto de pacientes incluidos en la cohorte y posteriormente se podrán ceder a proyectos de investigación en los que sirvan para relacionarlos con la información derivada de sus muestras biológicas o para estudiar la historia natural, la supervivencia y los problemas de salud que afectan a los pacientes VIH. Teniendo en cuenta que la información almacenada en la Cohorte CORIS será la derivada de su seguimiento tradicional no se le pedirá que acuda a su centro con más asiduidad de la habitual.

Las muestras biológicas almacenadas en el Biobanco VIH y sus datos asociados podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica en los términos que prescribe la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y se custodiarán y cederán a terceros, con fines de investigación, según lo establecido en esta norma y en el resto de la legislación nacional vigente referida a esta materia.





éstos no hayan sido anonimizados y por tanto sean imposibles de identificar o se hayan incorporado a proyectos de investigación ya iniciados. La solicitud de retirada de sus muestras del BioBanco VIH y/o de acceso, rectificación o cancelación de sus datos clínicos puede llevarse a cabo por cualquier motivo, sin tener que dar ninguna explicación y sin que repercuta negativamente sobre su tratamiento futuro. Para solicitar la retirada de sus muestras y/o la destrucción o rectificación de sus datos clínicos y análisis, comunicarle esta decisión a su médico y solicitarle que lo ponga en conocimiento del BioBanco VIH y/o de la Cohorte CORIS. También puede ponerse directamente en contacto con el BioBanco y con la Cohorte CORIS en las direcciones de correo electrónico: [BioBancoVIH.luzan@igamail.com](mailto:BioBancoVIH.luzan@igamail.com) y [cohorteconsent@igamail.com](mailto:cohorteconsent@igamail.com). En este caso, se procederá a la destrucción de sus muestras y/o a la rectificación o exclusión de su información clínica. Sin embargo, esta destrucción no se hará extensible a los datos de las investigaciones que ya se hayan realizado con sus muestras o su información clínica.

Los datos personales que se recogen sobre usted, incluidas aquellas que se soliciten adicionalmente al hospital, confiere a la necesidad de la investigación que nos ocupa y siempre bajo su autorización, serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y el resto de legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose únicamente de acuerdo con los objetivos descritos en el presente consentimiento.

Cualquier relación entre la muestra y su identidad personal tiene carácter estrictamente confidencial. Asimismo, se le informa de que los resultados obtenidos de los diferentes estudios llevados a cabo con las muestras, pueden ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones, sin embargo, nunca será facilitada su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarlo, manteniéndose en todo momento su confidencialidad.

En el momento en que usted consiente el uso de su material biológico y de sus datos clínicos, para los fines de investigación aplicada descritos, éstos serán sometidos a un proceso de disociación. Es decir, sólo será identificado por un número y/o código, constando todos sus datos debidamente codificados, por lo que los investigadores implicados nunca conocerán su identidad u dato alguno que pudiera llegar a identificarle; sin embargo, si podrán acceder a otros datos como su sexo o edad, pero siempre manteniendo la debida confidencialidad conforme a la legislación vigente.

Sus datos personales serán incorporados a un fichero automatizado de carácter confidencial debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, conforme a los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, cuya titularidad corresponde a la Cohorte CORIS, con la finalidad de gestionar el proyecto de investigación descrito en el presente consentimiento.

Si usted lo desea, y previa petición expresa, el BioBanco VIH le informará sobre los estudios que se están llevando a cabo con sus muestras. Si en un futuro cesan las actividades del BioBanco VIH, informaremos a su médico para que contacte con usted y ponga en su conocimiento esta circunstancia. En este caso, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición y a la del resto de los donantes en el Registro Nacional de Biobancos, para que puedan manifestar su conformidad con el destino previsto para las muestras.

Esta Hoja de Información y Consentimiento Informado se expedirá en tres ejemplares firmados: uno para usted, otro para su médico que lo guardará en su historia clínica, y un tercero para entregar al BioBanco VIH. Se contempla la posibilidad de que personal acreditado por las Autoridades Sanitarias Españolas y/o representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital puedan realizar una auditoría de las muestras y datos pertenecientes a pacientes participantes en esta cohorte para comprobar que su recopilación se está llevando a cabo de forma correcta desde el punto de vista ético y científico, siempre dentro de la más estricta confidencialidad. No dude en recibir más información o en hablar con su médico para aclarar cualquier duda, tanto al inicio del estudio como en cualquier momento a lo largo del mismo.



### CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

#### OBTENCIÓN DE MUESTRAS PARA SU PROCESAMIENTO Y

ALMACENAMIENTO EN EL BIOBANCO VIH, OBTENCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS PARA SU REGISTRO EN CORIS Y CESIÓN DE MUESTRAS Y DATOS CLÍNICOS CON FINES INVESTIGADORES.

YO, .....

Declaro que:

1. He leído la Hoja de Información que me ha sido entregada.
2. He podido hacer preguntas sobre la obtención de material biológico, su almacenamiento en el BioBanco VIH y el análisis de las muestras, así como sobre la cesión de datos clínicos y analíticos a CORIS.
3. He hablado y he aclarado los dudas con el Dr. ....
4. Entiendo que mi participación es voluntaria.
5. Comprendo que puedo solicitar la destrucción de mis muestras y/o de mi información clínica en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Por favor, firme donde proceda:

- Doy mi consentimiento para que se me realice la extracción de material biológico y el almacenamiento de sus componentes en el BioBanco VIH.

Fecha: ..... Nombre del participante: ..... Firma del participante: .....



- Doy mi consentimiento para la cesión de mis muestras y datos clínicos y lo estipulado en esta Hoja de Información.

Fecha: ..... Nombre del participante: ..... Firma del participante: .....

- Si usted desea incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras, indíquelo a continuación.

.....  
.....  
.....

- Quiero ejercer mi derecho a no ser informado de los resultados obtenidos con los estudios realizados con mis muestras y datos clínicos, incluso cuando los hallazgos tengan una implicación significativa en mi salud y exista una posibilidad real de mejorar (firmar sólo si procede).

Fecha: ..... Nombre del participante: ..... Firma del participante: .....

(A firmar por el personal que informa al participante. Firma y cumplimentación obligatoria)

Fecha: ..... Nombre del investigador (que informa): ..... Firma del investigador: .....

ANEXO 5. Factores predictivos de EAS/ENOS /muerte y eventos combinados EXCLUYENDO del análisis el nivel de estudios.

Tabla 111 Factores predictivos de evento sida.

	EVENTO EAS	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	2,7 (1,1- 6,4)	<b>0,024</b>	<b>2,6 (1,1-6,2)</b>	<b>0,031</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,8 (0,3- 2,2)	0,736		
Grupo de edad	≤ 30	1		No significativo	
	31-40	2,2 (0,7- 6,9)	0,177		
	> 40	2,9 (0,9- 9,1)	0,063		
Origen	España	1			
	Extranjero	0,9 (0,4- 1,9)	0,732		
Nivel de estudios	No consta	3,8 (1,1- 13,7)	<b>0,040</b>	EXCLUIDO	
	Primarios	1,3 (0,1- 12,4)	0,826		
	Secundarios	5,0 (1,4- 17,6)	<b>0,013</b>		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		No significativo	
	UDVP	1,1 (0,3- 3,8)	0,926		
	Heterosexual	0,9 (0,4- 2,1)	0,874		

Tabla 112 Factores predictivos de ENOS

	EVENTO ENOS	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		No significativo	
	Sí	1,5 (1,0- 2,4)	0,052		
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	1,0 (0,6- 1,7)	0,991		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,7 (0,9- 3,1)	0,106	1,7 (0,9-3,1)	0,094
	> 40	3,0 (1,7- 5,5)	<b>0,000</b>	<b>3,1 (1,7-5,5)</b>	<b>0,000</b>
Origen	España	1			
	Extranjero	0,7 (0,5- 1,1)	0,149		
Nivel de estudios	No consta	1,4 (0,8- 2,4)	0,251	EXCLUIDO	
	Primarios	0,7 (0,2 2,1)	0,547		
	Secundarios	1,5 (0,9- 2,7)	0,133		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		No significativo	
	UDVP	2,1 (1,2- 3,9)	<b>0,014</b>		
	Heterosexual	1,0 (0,6- 1,6)	0,937		

Tabla 113: Factores predictivos de evento muerte

	EVENTO MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	3,1 (0,9- 11,1)	0,084	3,3 (0,9-12,1)	0,067
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,0 (0,0- 7,0)	0,212		
Grupo de edad	≤ 30	1		No significativo	
	31-40	1,8 (0,4- 9,4)	0,475		
	> 40	3,2 (0,7- 15,6)	0,142		
Origen	España	1			
	Extranjero	0,3 (0,1- 1,3)	0,113		
Nivel de estudios	No consta	3,7 (0,4- 33,1)	0,243	EXCLUIDO	
	Primarios	19,4 (2,3-166,6)	0,007		
	Secundarios	3,9 (0,4- 34,9)	0,226		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	13,3 (2,7-64,3)	0,001	12,8 (2,6-61,5)	0,002
	Heterosexual	2,3 (0,4-11,9)	0,322	1,9 (0,4-9,9)	0,441

Tabla 114 Factores predictivos de evento sida/ENOS

	EVENTO EAS/ENOS	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	1,8 (1,2-2,8)	0,006	1,6 (1,0- 2,4)	0,040
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	1,0 (0,6- 1,6)	0,952		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,8 (1,0- 3,3)	0,046	1,6 (0,9- 3,0)	0,108
	> 40	3,2 (1,8- 5,7)	0,000	2,7 (1,5- 4,8)	0,001
Origen	España	1			
	Extranjero	0,7 (0,5- 1,1)	0,146		
Nivel de estudios	No consta	1,5 (0,9- 2,5)	0,156	EXCLUIDO	
	Primarios	0,8 (0,3- 2,1)	0,684		
	Secundarios	1,7 (1,0- 2,8)	0,054		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,2 (1,2- 3,9)	0,007	1,6 (0,9- 2,9)	0,097
	Heterosexual	1,0 (0,6- 1,5)	0,907	0,8 (0,5- 1,3)	0,426



Tabla 115 Factores predictores de evento sida/Muerte

	EVENTO EAS/MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	3,1 (1,5-6,5)	<b>0,003</b>	<b>3,1 (1,4-6,5)</b>	<b>0,004</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,5 (0,2- 1,4)	0,189		
Grupo de edad	≤ 30	1		No significativo	
	31-40	2,0 (0,8- 5,1)	<b>0,163</b>		
	> 40	2,9 (1,2- 7,3)	<b>0,024</b>		
Origen	España	1			
	Extranjero	0,7 (0,4- 1,4)	0,305		
Nivel de estudios	No consta	3,8 (1,3- 11,6)	<b>0,017</b>	EXCLUIDO	
	Primarios	5,8 (1,6- 20,8)	<b>0,006</b>		
	Secundarios	4,1 (1,3- 12,5)	<b>0,013</b>		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,8 (1,2- 6,7)	<b>0,017</b>	<b>2,6 (1,1-6,2)</b>	<b>0,026</b>
	Heterosexual	1,2 (0,6- 2,5)	0,593	1,0 (0,5-2,1)	0,747

Tabla 116 Factores predictores de evento ENOS/Muerte

	EVENTO ENOS/MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	1,7 (1,1-2,7)	<b>0,009</b>	<b>1,6 (1,01-2,4)</b>	<b>0,041</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,9 (0,5-1,4)	0,596		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,6 (0,9-2,9)	0,110	1,4 (0,8-2,6)	0,240
	> 40	3,0 (1,7- 5,2)	<b>0,000</b>	<b>2,4 (1,3-4,2)</b>	<b>0,004</b>
Origen	España	1		No significativo	
	Extranjero	0,6 (0,4-1,0)	0,053		
Nivel de estudios	No consta	1,4 (0,9-2,4)	0,172	EXCLUIDO	
	Primarios	1,4 (0,6-3,1)	0,447		
	Secundarios	1,6 (0,9-2,7)	0,106		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,8 (1,6-4,8)	<b>0,000</b>	<b>2,2 (1,2-3,8)</b>	<b>0,006</b>
	Heterosexual	1,1 (0,7-1,7)	0,791	0,9 (0,6-1,5)	0,747

Tabla 117 Factores predictores de evento sida/ENOS/Muerte

	EVENTO EAS/ENOS/MUERTE	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Presentador tardío	No	1		1	
	Sí	2,0 (1,3-3,0)	<b>0,001</b>	<b>1,7 (1,1-2,6)</b>	<b>0,010</b>
Sexo	Hombre	1			
	Mujer	0,9 (0,5-1,4)	0,610		
Grupo de edad	≤ 30	1		1	
	31-40	1,7 (1,0-3,0)	0,061	1,5 (0,8-2,6)	0,183
	> 40	3,2 (1,8- 5,4)	<b>0,000</b>	<b>2,5 (1,4-4,3)</b>	<b>0,002</b>
Origen	España	1		No significativo	
	Extranjero	0,7 (0,4-1,0)	0,063		
Nivel de estudios	No consta	1,5 (0,9-2,5)	0,105	<b>EXCLUIDO</b>	
	Primarios	1,4 (0,7-3,0)	0,379		
	Secundarios	1,7 (1,0-2,8)	0,058		
	Superiores	1			
Transmisión	HSH	1		1	
	UDVP	2,6 (1,6-4,5)	<b>0,000</b>	<b>2,0 (1,2-3,4)</b>	<b>0,013</b>
	Heterosexual	1,0 (0,7-1,6)	0,835	0,9 (0,6-1,4)	0,591

## ANEXO 6. PRESENTACIONES en REUNIONES CIENTÍFICAS Y CONGRESOS

**Enfermedades NO SIDA (ENOS) en pacientes con presentación tardía de la infección VIH**

R. Rubio (2), C. Esteban (2), A. Hernández (2), L. Serrano (2), M. Matamoros (2), M. Legido (2), R. Rubio-Martín (2), R. Póveda (2)

(1)Hospital 12 Octubre, (2)Universidad Europea





**SEIMC**  
Sociedad Española de Microbiología y  
Inmunología Clínica

2016 - 16.º Congreso de la  
**SEVILLA**  
Sociedad Española de Microbiología y  
Inmunología Clínica

## Objetivos

1. Promover la presencia de científicos jóvenes con presentaciones orales de la experiencia (1º y 2º premio) en comunicación oral y póster en el contexto del mayor congreso científico de microbiología en España (SEIMC 2016).
2. Dotar de mayor visibilidad a los presentadores jóvenes del desarrollo de actividad investigadora de nivel global dentro de nuestra especialidad.

## Pacientes y métodos

1. Selección de científicos jóvenes.
2. Seleccionar pacientes con diagnóstico por el método de Widal, titulación positiva.
3. Realizar el estudio epidemiológico por región, considerando el subconjunto de 1000 casos según los criterios establecidos por la OMS, de acuerdo a las recomendaciones de la Organización de las Naciones Unidas.
4. **Interpretación de los resultados** de la prueba de Widal en el diagnóstico clínico.
5. **Resultados** obtenidos.
6. **Discusión** de los resultados en el contexto de la experiencia de los autores.
7. **Conclusiones** de acuerdo a la experiencia. 100% de los casos.
8. **Conclusiones** de acuerdo a la experiencia.

1. [Widal's test and epidemiology of typhoid fever in the United States](#) [Widal's test and epidemiology of typhoid fever in the United States](#) [Widal's test and epidemiology of typhoid fever in the United States](#)

**Características demográficas**

1. Sexo	2. Edad (media) (años)	3. Sexo (media) (años)	4. Sexo (media) (años)	5. Sexo (media) (años)	6. Sexo (media) (años)	7. Sexo (media) (años)	8. Sexo (media) (años)	9. Sexo (media) (años)	10. Sexo (media) (años)
1. Masculino	2. 35,7 años	3. 35,7 años	4. 35,7 años	5. 35,7 años	6. 35,7 años	7. 35,7 años	8. 35,7 años	9. 35,7 años	10. 35,7 años

**Prevalencia de presentación tónica, enfermedad avanzada y sída**

1. Sexo	2. Sexo	3. Sexo	4. Sexo	5. Sexo	6. Sexo	7. Sexo	8. Sexo	9. Sexo	10. Sexo
1. Masculino	2. Masculino	3. Masculino	4. Masculino	5. Masculino	6. Masculino	7. Masculino	8. Masculino	9. Masculino	10. Masculino

Diagrama de la evolución de la ENEC en España. Muestra la evolución de la ENEC en España desde 1995 hasta 2015. Se indica que en 1995 se creó la ENEC, en 2000 se creó la ENEC en el ámbito del seguro de vida, y en 2005 se creó la ENEC en el ámbito del seguro de vida. Se muestra un gráfico de barras que indica el número de ENEC en España por año, con un total de 363 ENEC en 2015.

**Superior península**


Evolution of the ENCE index from 2007 to 2012. The index starts at 100 in 2007 and ends at approximately 55 in 2012. A sharp decline is visible in 2012.

**ENCE's own region**

Evolution of the ENCE index from 2007 to 2012. The index starts at 100 in 2007 and ends at approximately 60 in 2012. A sharp decline is visible in 2012.

**Extremadura**

Evolution of the ENCE index from 2007 to 2012. The index starts at 100 in 2007 and ends at approximately 65 in 2012. A sharp decline is visible in 2012.



### Conclusiones

- Las EIVCS son frecuentes en nuestra cohorte, en especial en pacientes con presentación tardía.
- El porcentaje de pacientes que progresa a EIVCS durante el seguimiento es significativamente mayor en los presentadores tardíos.
- La presentación tardía es un factor de riesgo independiente de aparición de enfermedades SIDA y/o EIVCS.

**Presentaciones tardías de la infección por el VIH: prevalencia, características epidemiológicas, factores de riesgo, manifestaciones clínicas y supervivencia**

R. Rubio [1], C. Nabel [1], A. Hernandez [2], L. Serrano [2], R. Arechú [1], M. Legido [1], M. Molares [1], M. Del Palacios [1], C. Galindo [1], N. Rubio-Marín [2],  
A. Gómez de la Cámara [1], P. Pothier [2]  
[1]Hospital 12 Octubre, [2]Universidad Europea





**Objetivos**

16, 17, 18 de mayo 2015  
**SEVILLA**

1. Describir la procedencia de presentaciones breves, informales, técnicas y más en términos de tiempo del y cómo se la cultura del "meeting" se ha ido transformando en el pasado reciente.

2. Analizar los factores de riesgo asociados y de consecuencias epidemiológicas, éticas y de legitimación.

## Pacientes y métodos

1. **Metodología:** actividad presenciativa.

2. **Metodología:** no intervención por el carácter de "meeting" y "informal" dentro de la actividad.

3. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron entre mayo 2014 y el año anterior, seleccionando los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

4. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

5. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

6. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

7. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

8. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

9. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

10. **Selección de muestra:** se seleccionaron los "meeting" que se celebraron en el ámbito de la actividad.

**XIX CONGRESO NACIONAL de Seimc**

75 años de la Seimc en Sevilla

SEVILLA 2018

75 años de la Seimc en Sevilla

SEVILLA 2018

**Características demográficas**

**1. Edad pacientes**

- 1. 0-14 años: 10,1%
- 2. 15-24 años: 10,1%
- 3. 25-34 años: 10,1%
- 4. 35-44 años: 10,1%
- 5. 45-54 años: 10,1%
- 6. 55-64 años: 10,1%
- 7. 65-74 años: 10,1%
- 8. 75-84 años: 10,1%
- 9. 85-94 años: 10,1%
- 10. 95 años y más: 10,1%

**2. Distribución por sexo**

- 1. Masculino: 50,1%
- 2. Femenino: 50,1%

**3. Distribución por nivel de estudios**

- 1. Sin estudios: 10,1%
- 2. Primaria: 10,1%
- 3. Secundaria: 10,1%
- 4. Bachillerato: 10,1%
- 5. Grado: 10,1%
- 6. Máster: 10,1%
- 7. Doctorado: 10,1%

**4. Distribución por nivel de ingresos**

- 1. Sin ingresos: 10,1%
- 2. Menos de 1000€: 10,1%
- 3. Entre 1000€ y 2000€: 10,1%
- 4. Más de 2000€: 10,1%

**5. Distribución por nivel de actividad**

- 1. Sin actividad: 10,1%
- 2. Actividad no remunerada: 10,1%
- 3. Actividad remunerada: 10,1%

**6. Distribución por nivel de discapacidad**

- 1. Sin discapacidad: 10,1%
- 2. Discapacidad leve: 10,1%
- 3. Discapacidad moderada: 10,1%
- 4. Discapacidad grave: 10,1%

**7. Distribución por nivel de dependencia**

- 1. Sin dependencia: 10,1%
- 2. Dependencia leve: 10,1%
- 3. Dependencia moderada: 10,1%
- 4. Dependencia grave: 10,1%

**8. Distribución por nivel de salud**

- 1. Sin salud: 10,1%
- 2. Salud no buena: 10,1%
- 3. Salud buena: 10,1%

**9. Distribución por nivel de bienestar**

- 1. Sin bienestar: 10,1%
- 2. Bienestar no bueno: 10,1%
- 3. Bienestar bueno: 10,1%

**10. Distribución por nivel de satisfacción**

- 1. Sin satisfacción: 10,1%
- 2. Satisfacción no buena: 10,1%
- 3. Satisfacción buena: 10,1%

**11. Distribución por nivel de calidad de vida**

- 1. Sin calidad de vida: 10,1%
- 2. Calidad de vida no buena: 10,1%
- 3. Calidad de vida buena: 10,1%

**12. Distribución por nivel de salud mental**

- 1. Sin salud mental: 10,1%
- 2. Salud mental no buena: 10,1%
- 3. Salud mental buena: 10,1%

**13. Distribución por nivel de salud física**

- 1. Sin salud física: 10,1%
- 2. Salud física no buena: 10,1%
- 3. Salud física buena: 10,1%

**14. Distribución por nivel de salud emocional**

- 1. Sin salud emocional: 10,1%
- 2. Salud emocional no buena: 10,1%
- 3. Salud emocional buena: 10,1%

**15. Distribución por nivel de salud social**

- 1. Sin salud social: 10,1%
- 2. Salud social no buena: 10,1%
- 3. Salud social buena: 10,1%

**16. Distribución por nivel de salud espiritual**

- 1. Sin salud espiritual: 10,1%
- 2. Salud espiritual no buena: 10,1%
- 3. Salud espiritual buena: 10,1%

**17. Distribución por nivel de salud intelectual**

- 1. Sin salud intelectual: 10,1%
- 2. Salud intelectual no buena: 10,1%
- 3. Salud intelectual buena: 10,1%

**18. Distribución por nivel de salud cultural**

- 1. Sin salud cultural: 10,1%
- 2. Salud cultural no buena: 10,1%
- 3. Salud cultural buena: 10,1%

**19. Distribución por nivel de salud ambiental**

- 1. Sin salud ambiental: 10,1%
- 2. Salud ambiental no buena: 10,1%
- 3. Salud ambiental buena: 10,1%

**20. Distribución por nivel de salud económica**

- 1. Sin salud económica: 10,1%
- 2. Salud económica no buena: 10,1%
- 3. Salud económica buena: 10,1%

**21. Distribución por nivel de salud política**

- 1. Sin salud política: 10,1%
- 2. Salud política no buena: 10,1%
- 3. Salud política buena: 10,1%

**22. Distribución por nivel de salud social**

- 1. Sin salud social: 10,1%
- 2. Salud social no buena: 10,1%
- 3. Salud social buena: 10,1%

**23. Distribución por nivel de salud cultural**

- 1. Sin salud cultural: 10,1%
- 2. Salud cultural no buena: 10,1%
- 3. Salud cultural buena: 10,1%

**24. Distribución por nivel de salud ambiental**

- 1. Sin salud ambiental: 10,1%
- 2. Salud ambiental no buena: 10,1%
- 3. Salud ambiental buena: 10,1%

**25. Distribución por nivel de salud económica**

- 1. Sin salud económica: 10,1%
- 2. Salud económica no buena: 10,1%
- 3. Salud económica buena: 10,1%

**26. Distribución por nivel de salud política**

- 1. Sin salud política: 10,1%
- 2. Salud política no buena: 10,1%
- 3. Salud política buena: 10,1%

**27. Distribución por nivel de salud social**

- 1. Sin salud social: 10,1%
- 2. Salud social no buena: 10,1%
- 3. Salud social buena: 10,1%

**28. Distribución por nivel de salud cultural**

- 1. Sin salud cultural: 10,1%
- 2. Salud cultural no buena: 10,1%
- 3. Salud cultural buena: 10,1%

**29. Distribución por nivel de salud ambiental**

- 1. Sin salud ambiental: 10,1%
- 2. Salud ambiental no buena: 10,1%
- 3. Salud ambiental buena: 10,1%

**30. Distribución por nivel de salud económica**

- 1. Sin salud económica: 10,1%
- 2. Salud económica no buena: 10,1%
- 3. Salud económica buena: 10,1%

**31. Distribución por nivel de salud política**

- 1. Sin salud política: 10,1%
- 2. Salud política no buena: 10,1%
- 3. Salud política buena: 10,1%

**32. Distribución por nivel de salud social**

- 1. Sin salud social: 10,1%
- 2. Salud social no buena: 10,1%
- 3. Salud social buena: 10,1%

**33. Distribución por nivel de salud cultural**

- 1. Sin salud cultural: 10,1%
- 2. Salud cultural no buena: 10,1%
- 3. Salud cultural buena: 10,1%

**34. Distribución por nivel de salud ambiental**

- 1. Sin salud ambiental: 10,1%
- 2. Salud ambiental no buena: 10,1%
- 3. Salud ambiental buena: 10,1%

**35. Distribución por nivel de salud económica**

- 1. Sin salud económica: 10,1%
- 2. Salud económica no buena: 10,1%
- 3. Salud económica buena: 10,1%

**36. Distribución por nivel de salud política**

- 1. Sin salud política: 10,1%
- 2. Salud política no buena: 10,1%
- 3. Salud política buena: 10,1%

**37. Distribución por nivel de salud social**

- 1. Sin salud social: 10,1%
- 2. Salud social no buena: 10,1%
- 3. Salud social buena: 10,1%

**38. Distribución por nivel de salud cultural**

- 1. Sin salud cultural: 10,1%
- 2. Salud cultural no buena: 10,1%
- 3. Salud cultural buena: 10,1%

**39. Distribución por nivel de salud ambiental**

- 1. Sin salud ambiental: 10,1%
- 2. Salud ambiental no buena: 10,1%
- 3. Salud ambiental buena: 10,1%

**40. Distribución por nivel de salud económica**

- 1. Sin salud económica: 10,1%
- 2. Salud económica no buena: 10,1%
- 3. Salud económica buena: 10,1%

**41. Distribución por nivel de salud política**

- 1. Sin salud política: 10,1%
- 2. Salud política no buena: 10,1%
- 3. Salud política buena: 10,1%

**42. Distribución por nivel de salud social**

- 1. Sin salud social: 10,1%
- 2. Salud social no buena: 10,1%
- 3. Salud social buena: 10,1%

**43. Distribución por nivel de salud cultural**

- 1. Sin salud cultural: 10,1%
- 2. Salud cultural no buena: 10,1%
- 3. Salud cultural buena: 10,1%

**44. Distribución por nivel de salud ambiental**

- 1. Sin salud ambiental: 10,1%
- 2. Salud ambiental no buena: 10,1%
- 3. Salud ambiental buena: 10,1%

**45. Distribución por nivel de salud económica**

- 1. Sin salud económica: 10,1%
- 2. Salud económica no buena: 10,1%
- 3. Salud económica buena: 10,1%

**46. Distribución por nivel de salud política**

- 1. Sin salud política: 10,1%
- 2. Salud política no buena: 10,1%
- 3. Salud política buena: 10,1%

**47. Distribución por nivel de salud social**

- 1. Sin salud social: 10,1%
- 2. Salud social no buena: 10,1%
- 3. Salud social buena: 10,1%

**48**

<p>➤ sexo femenino</p> <p>➤ edad &gt; 40 años</p> <p>➤ transacción heterosexual</p> <p>➤ ser inmigrante</p>	<p>OR: 0,3; IC 95%: 0,0-0,9**</p> <p>OR: 2,7; IC 95%: 1,0-6,8**</p> <p>OR: 2,8; IC 95%: 1,0-8,0**</p> <p>OR: 2,2; IC 95%: 1,0-5,1**</p>
---	---

\*\* p<0,005

**Análisis de la supervivencia**

Seguimiento hasta por 10 años

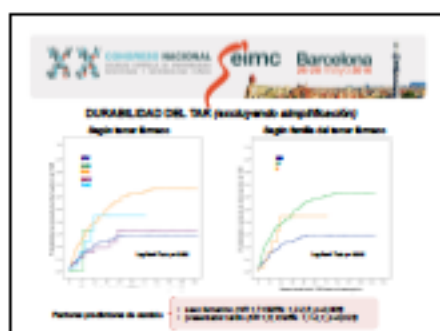
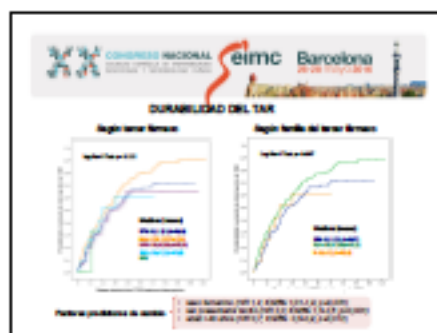
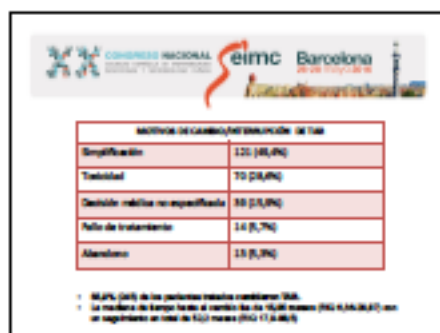
Probabilidad de supervivencia a los 10 años: ~0.8

**Enfermedades de SIDA durante el seguimiento**

Seguimiento hasta por 10 años

Probabilidad de supervivencia a los 10 años: ~0.7

- La presentación familiar de la leishmaniosis por el VISA-1 es muy frecuente en nuestra población.
- Factores asociados de forma independiente con la presentación familiar son:
  - sexo masculino
  - edad > 40 años
  - vida de transitoriedad internacional
  - ser inmigrante
- Los presentadores familiares desarrollan con mayor frecuencia enfermedades de SIDA, diabetes o longitudes.
- No se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los dos grupos.
- La presentación familiar no es un factor de riesgo independiente de muerte, pero sí de SIDA.



REUNIÓN CIENTÍFICA DEL ÁREA 7: ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SIDA  
ORGANIZADA POR INSTITUTO 12  
28 DE FEBRERO DEL 2027

Presentadores tardíos en la infección VIH: prevalencia, características epidemiológicas, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento antirretroviral y supervivencia

Ólivia Ribot  
Rubén Rubio  
Pascual Puig  
Mariano Molero  
María de Lencastre  
Sandra Domínguez  
Alejandro Hernández

## ESTUDIO PRESENTADORES TARDÍOS OBJETIVOS

- Determinar la **prevalencia e incidencia** de presentación tardía y enfermedad avanzada en los pacientes infectados por el VIH en la cohorte del Hospital 12 de Octubre.
- Describir las **características clínicas y epidemiológicas** de estos pacientes y las diferencias existentes entre grupos.
- Analizar los **factores de riesgo** asociados a la presentación tardía y la enfermedad avanzada
- Estudiar la **supervivencia y la aparición de complicaciones** (eventos SIDA y eventos no-SIDA).

## ESTUDIO PRESENTADORES TARDÍOS MATERIAL Y MÉTODOS

- Se trata de un estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyen **499** pacientes atendidos por primera vez en las consultas de la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre durante el período de seguimiento del 1 de Enero del 2004 al 31 de Diciembre del 2013. (Son pacientes pertenecientes también a la cohorte CORIS).
- Criterios de elegibilidad:
  - Se incluyen pacientes sin TAR previo (Nave).
  - Mayores de 18 años.
  - Que firmen el consentimiento informado de participación en la cohorte de seguimiento CORIS y de la cohorte de seguimiento de pacientes con infección VIH del Hospital 12 de Octubre (VIH-DOC).

## MATERIAL Y MÉTODOS Variables

- Se recogen variables clínicas, epidemiológicas y analíticas:

**Definiciones:** edad, sexo, país de origen, nivel de estudio, modo de transmisión de la infección VIH.

### Clinicas:

- Grupo de la clasificación de los CDC al diagnóstico.
- Presencia de enfermedad definitiva de SIDA (OMS 1987) al diagnóstico o aparición durante el seguimiento.
- Presencia de eventos no-SIDA al diagnóstico o aparición durante el seguimiento. Bríos eventos comprenden: patología cardiovascular, renal, neuropsiquiátrica, ósea, metabólica, hepática, neoplásica y otros (recuento sanguíneo en anemias y leucemias).
- Fecha de tratamiento de inicio y de mantenimiento. Cambios de TAR, Pautas y razones.
- Presencia de otras co-infecciones (VHB, VHC y HTLV).
- Tiempo de seguimiento. Fin de seguimiento y causa del fin de seguimiento. Muerte y causa de muerte.

### Analíticas:

- Niveles de subpoblaciones (subpoblaciones CD4 y porcentaje al inicio y durante el seguimiento).
- Niveles de carga viral (CV) al inicio y durante el seguimiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS Definición de variables

- **Presentador tardío** aquellos pacientes que presentan al diagnóstico CD4 <350 cel/mm<sup>3</sup> o enfermedad SIDA.
- **Enfermedad avanzada** a aquellos pacientes que presentan al diagnóstico CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup> o enfermedad SIDA.
- **Evento SIDA:** aparición al diagnóstico o durante el seguimiento de una enfermedad definitiva de SIDA.
- **Evento no-SIDA (NOSID):** aparición al diagnóstico o durante el seguimiento de un evento no diagnóstico de SIDA (CV, renal, neuropsiquiátrica, ósea, metabólica, hepática, neoplásica y otros como neoplasia y leucemia).
- **Variable combinada: evento SIDA + evento no-SIDA.**
- **Variable combinada: evento SIDA + evento no-SIDA + muerte por cualquier causa.**

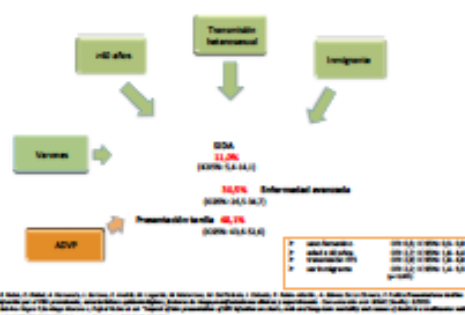
## MATERIAL Y MÉTODOS Aspectos éticos

- Los proyectos de las cohortes de CORIS y de la cohorte VIH-DOC han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital 12 de Octubre.
- El proyecto "Presentadores tardíos en la infección VIH: prevalencia, características epidemiológicas, factores de riesgo, manifestaciones clínicas, tratamiento, evolución y supervivencia" ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre.

## RESULTADOS

Características básicas		
Sexo	Varián	80.4%
	Mujer	19.6%
Edad media	36.2 años	
Vías de transmisión	Heterosexual	39.6%
	Homosexual	45.3%
	UDVP	9.3%
Nacionalidad	Española	71.1%
	Inmigrante	29.9%
Nivel de estudios	Primarios	33%
	Universitarios	28%

## Prevalencia y Factores Asociados



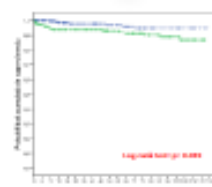
## Características clínico-inmunológicas

	Presentadores tardíos (N= 240)	No presentadores tardíos (N= 250)	p
Unifocal CD4 (cd4/mm³) (mediana)	156,5	527,0	<0,001
TAR (%)	56,8	76,0	<0,001
SIDA en cualquier momento (%)	28,8	2,7	< 0,000
Enfermedades de SIDA durante seguimiento (%)	8,8	2,7	0,008

Mediana de seguimiento global de 52,1 meses (IC: 17,9-88,5)

## Consecuencias del diagnóstico tardío

## Enfermedades de SIDA durante el seguimiento

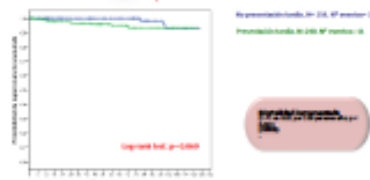


## Regresión de Cox:

- La presentación tardía es un factor de riesgo independiente y estadísticamente significativo de aparición de enfermedades de SIDA (HR: 2,4 [IC95%: 1,8-3,0], p=0,048).
- Las variables que predicen de forma estadísticamente significativa la aparición de enfermedades de SIDA son la presentación tardía (HR: 2,4 [IC95%: 1,8-3,0], p=0,048) y el nivel de estudios (HR: 1,2 [IC95%: 1,0-1,5], p=0,007).

## CONSECUENCIAS del diagnóstico tardío

## Análisis de la supervivencia



## Regresión de Cox:

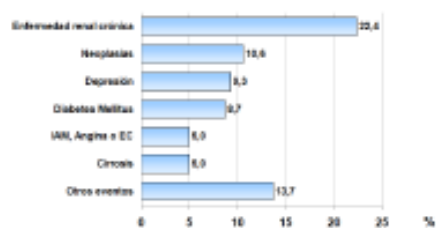
- La presentación tardía es un factor de riesgo independiente de muerte (HR: 2,7 [IC95%: 1,1-6,6], p=0,03).
- La única variable que predice la muerte de forma estadísticamente significativa es la vía de transmisión por ADVP (HR: 12,8 [IC95%: 3,6-45,8], p=0,0001).

## Enfermedades No asociadas al VIH (ENOS)

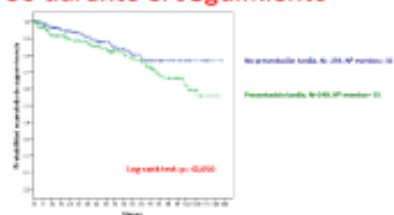
	Global (N=496)	Presentadores tardíos (N=240)	No presentadores tardíos (N=256)	p
Unifocal CD4 (cd4/mm³) (mediana)	868,0	156,5	527,0	< 0,000
ENOS en cualquier momento	311 (22,2%)	67 (27,9%)	44 (17,0%)	0,064
Progresión a ENOS	74 (14,8%)	44 (18,3%)	30 (11,6%)	0,062



### Tipos de ENOs

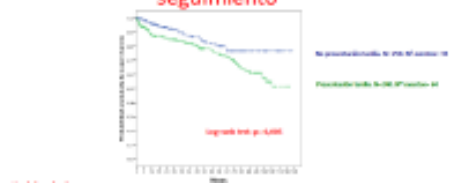


### ENOS durante el seguimiento



### Consecuencias del Diagnóstico Tardío

#### Enfermedades sida y/o ENOs durante el seguimiento



### Conclusiones

- La presentación tardía de la infección por el VIH-1 es muy frecuente en nuestra cohorte.
- Los factores asociados de forma independiente con la presentación tardía son:
  - ser homosexual
  - edad > 40 años
  - vía de transmisión heterosexual
  - ser inmigrante
- Los presentadores tardíos desarrollan con mayor frecuencia enfermedades de SIDA durante el seguimiento.
- Los presentadores tardíos desarrollan con mayor frecuencia enfermedades NO asociadas a SIDA durante el seguimiento (ENOS).
- La presentación tardía es un factor predictivo independiente para el desarrollo del evento compuesto (SIDA y/o ENOS).
- No se observaron diferencias en la mortalidad entre los presentadores tardíos y el resto de pacientes.